

ÜBER ERKRANKUNGEN MIT BEFALL DES
RETICULO-HISTIOCYTÄREN SYSTEMS DER HAUT
UND IHRE CYTOSTATISCHE BEHANDLUNG.

JOACHIM KREBS

Des Frankfurt 4. Mai
1963

Aus der Universitäts-Hautklinik zu Frankfurt am Main
Direktor : Prof.Dr.med.F.HERRMANN

Über Erkrankungen mit Befall des
reticulo-histiocytären Systems der Haut
und ihre cytotatische Behandlung.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des
Doktorgrades der gesamten Medizin
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Johann Wolfgang Goethe-Universität
zu
Frankfurt am Main.

Vorgelegt von
JOACHIM KREBS
aus Dresden

Frankfurt am Main 1963

Inhalt

Einleitung	3
I. Das reticulo-histiocytäre System (RHS)	3
II. Erkrankungen mit Befall des RHS der Haut	10
III. Die cytostatische Therapie	15
IV. Die cytostatische Therapie von Erkrankungen mit Befall des RHS der Haut	18
Zusammenfassung	32
Schrifttum	33



Dekan : Prof.Dr.W.KRÜCKE

Referent : Oberarzt Priv.-Doz.Dr.E.LANDES

Korreferent : Prof.Dr.W.ROTTER

Mündliche Prüfung : 23.2.1963

Einleitung

In der vorliegenden Arbeit wird über Erfahrungen berichtet, die in der Frankfurter Universitäts-Hautklinik mit dem Cytostaticum "Endoxan", einem hexazyklischen N-Last-Phosphamidester der ASTA-Werke AG., gewonnen wurden. Die damit behandelten Patienten litten an Mykosis fungoides oder Reticulosarkomatose der Haut. Diese Krankheitsbilder sind noch in vielerlei Hinsicht unklar. Übereinstimmung scheint darüber zu bestehen, dass sie mit einer Vermehrung von Zellen einhergehen, welche zum reticulo-endothelialen System (ASCHOFF, LANDAU), reticulo-histiocytären System (KIYONO) oder retothelialen System (FRESEN) gerechnet werden. Welcher Art die damit verbundenen Vorgänge sind und welche Ursache sie haben, ist weitgehend ungeklärt.

ASCHOFF und LANDAU definierten im Jahre 1913 das reticulo-endotheliale System (RES) als funktionellen Begriff. Hierzu ist folgendes zu bedenken: In der Biologie wird zwischen homologen und analogen Organen unterschieden. Als homolog gelten Organe dann, wenn sie sich beim Vergleich ihrer Ontogenese auf gleiche Anlagen zurückführen lassen. Analoge Organe liegen hingegen vor, wenn bei gleicher Funktion eine unterschiedliche Herkunft gegeben ist. Wendet man diese Unterscheidung auf das RES als auf ein funktionell einheitliches System an, so erscheint ungewiss, ob sich seine Elemente zueinander wie homologe oder analoge Organe verhalten. Besteht zwischen ihnen eine Homologie, so ist es den heute geltenden Auffassungen gemäss möglich, dass sie ein charakteristisches pathologisches Verhalten zeigen. Es kann dann von Erkrankungen des RES gesprochen werden. Besteht zwischen ihnen jedoch eine Analogie, so ist diesen Auffassungen entsprechend eine charakteristische pathologische Reaktion nicht zu erwarten. Die in ihrer Herkunft verschiedenen Komponenten des RES werden jeweils verschieden reagieren. Allenfalls ist es möglich, von Krankheitszuständen zu sprechen, an denen bestimmte, dem RES zugerechnete Elemente beteiligt sind. Der Fall, dass eine Zelle aufgrund ihrer Zugehörigkeit zum RES erkrankt, wird nicht eintreten, da das RES keine pathologisch-anatomische Einheit bildet.

Es liegt auf der Hand, dass alle Versuche, die Frage der "Reticulosen" der Haut und der ihnen verwandten Krankheitsbilder zu klären, so lange unbefriedigend bleiben werden, als diese Problematik nicht gelöst ist. Schon die Bezeichnung "Reticulose" als Name für gewisse Erkrankungen dieses Systems ist fragwürdig, wenn es kein RES im pathologisch-anatomischen Sinne gibt.

Für die vorliegende Untersuchung ergibt sich hieraus folgende Disposition: Zunächst soll danach gefragt werden, ob Anhaltspunkte für eine pathologisch-anatomische Einheit des RES bestehen oder ob dies nicht der Fall ist. Sodann seien einige Bemerkungen zu den Hauterkrankungen gemacht, bei denen Bestandteile des RES befallen sind. Schliesslich wird über die cytostatische Therapie und insbesondere die Erfahrungen mit "Endoxan" bei solchen Erkrankungen zu berichten sein.

I. Das reticulo-histiocytäre System (RES)

RIBBERT veröffentlichte 1904 Ergebnisse, die er im Tierversuch über "Die Ausscheidung intravenös injizierten gelösten Karmins in den Geweben" gewonnen hatte. Es hatte sich dabei ergeben, dass die Verteilung des Farbstoffs in den verschiedenen Geweben keineswegs gleichmässig erfolgt. Verschiedene Zellarten weisen einen körnigen Niederschlag des Karmins im Plasma auf. Andere zeigen keine oder nur sehr geringe Farbstoffablagerungen. Bei den mit Karmin vital gefärbten Geweben handelt es sich um die KUPFFERSchen Sternzellen der Leber, die

Endothelzellen und Reticulumzellen der Milzpulpa, die Endothelien der Lymphknoten, des Knochenmarks und der Nebennieren sowie um vereinzelte Zellen in Bindegewebe und Thymus. - Schon einige Jahre vorher (1883) war von METSCHNIKOFF die Theorie aufgestellt worden, dass der Körper über ein System von Zellen verfüge, welche zu phagozytieren vermögen. METSCHNIKOFF bezeichnete diese Zellen als Makrophagen. Er rechnete ihnen die Nervenzellen, die grossen Zellen der Milzpulpa und der Lymphknoten, verschiedene endotheliale Zellen und gewisse Bindegewebszellen zu. Sie seien trotz ihrer Lagefixation amöboider Gestaltveränderungen fähig und könnten so körpereigene und körperfremde Stoffe aufnehmen. Zudem sollten von den Makrophagen Schutz- und Antikörper gebildet werden.

ASCHOFF und LANDAU fassten diese und verschiedene weitere Ergebnisse zusammen. Sie schufen zunächst den Begriff des "endothelialen Stoffwechselapparates" (LANDAU 1913), den sie später durch den des "reticulo-endothelialen Systems" (RES) (ASCHOFF 1913b) ersetzten. Dieses System umfasst definitionsgemäss alle Zellen des Körpers, die als lebhaft phagozytische und Antikörperbildner der Abwehr schädlicher Einflüsse dienen. Identifizierbar sind seine Bestandteile durch die von RIBBERT eingeführte Methode der vitalen Färbung mit sauren Farbstoffen. Diese Methode beruht auf der Phagozytose von Farbstoffpartikeln durch die Zellen des RES. Morphologisches Substrat des RES im engeren Sinne sind die Reticuloendothelien (Histioblasten). Hierbei handelt es sich einerseits um die Reticulumzellen der Milzpulpa, des lymphatischen Gewebes und vielleicht des Thymus. Andererseits sind ihnen die Endothelien der Leberkapillaren (KUPFFERsche Sternzellen), der Lymphsinus, der Milzsinus, des Knochenmarks, der Nebennierenkapillaren und der Hypophysenkapillaren zuzurechnen. Das RES im engeren Sinne umfasst somit einen reticulären und einen endothelialen Anteil. Zum RES im weiteren Sinne gehören darüber hinaus auch histiocytäre Elemente wie Gewebshistiocyten, Splenocyten und Bluthistiocyten (=Monocyten). Die Bedeutung dieses Systems erschöpft sich nicht in Phagozytose und Antikörperbildung. Sie erstreckt sich weiterhin z.B. auf eine Mitwirkung bei der Hämatopoese, beim Blutabbau, beim Stoffwechsel und beim Aufbau des Granulationsgewebes (ASCHOFF 1924).

In der Folgezeit sind zahlreiche Untersuchungen durchgeführt worden, die die Speicherungsfähigkeit des RES ergründen sollten. Sie zeigten, dass dieses System zur Speicherung von kolloidal gelösten sowie feinst suspendierten Stoffen befähigt ist (ROTTER u. BÜNGELER 1955). Während mit basischen Farbstoffen eine Vitalfärbung sämtlicher Körperzellen möglich ist, kommt durch saure Farbstoffe das RES elektiv zur Darstellung (KIYONO, SUGIYAMA u. AMANO 1938). Ausser der Speicherung artfremder Substanzen kann in den RES-Zellen auch eine Anreicherung von art eigenen Proteinen beobachtet werden (JANCsó u. JANCsó-GABOR 1952). Eine Ausschaltung der Speicherfähigkeit des RES ist möglich (ASCHOFF 1924, JANCsó 1931). Wie FRIMMER (1954) mitteilt, kann eine Funktionsprüfung des RES aufgrund seiner Speicherfähigkeit radioaktiv markierter Substanzen durchgeführt werden. Eine Übersicht über die Ergebnisse von Speicher Versuchen gibt KETTLER (1950). Aus ihr geht hervor, dass die Speicherungsfähigkeit zu einem erheblichen Grade von der Art des zu speichernden Stoffes abhängt. Lipide (bei Diabetes mellitus), Lithiumkarmin und Kollargol werden besonders in den KUPFFERschen Sternzellen eingelagert. Milz und Knochenmark sind weniger beteiligt. Thorotrast und kolloidales Eisen sammeln sich bei gleicher Applikationsart dagegen besonders in der Milz an. Bei perniziöser Anämie kann in den verschiedensten Organen eine starke Hämosiderose vorliegen, während in der Milz keine Ablagerung erfolgt. Weiterhin ist die Applikationsweise für Art und Umfang der vitalen Färbung von Bedeutung. Eine Farbstoffspeicherung in Gefässendothelien

- Zellen also, die nicht zum RES gerechnet werden - würde z.B. von HERZOG (1925,1926), JANCOS (1931) und TÖRÖ (1942) beobachtet. HOMUTH (1950) stellte beim Kaninchen auch in Epithelien vitale Speicherungen fest. Unter extremen Bedingungen sollen überhaupt alle Gewebsarten zur vitalen Speicherung befähigt sein (KALKOFF 1953). Zu bemerken ist auch, dass jeder Speicherungsversuch mit einer Aktivierung und Alteration der speichernden Zellen einhergeht. Sie ist z.B. bei Verwendung von Trypanblau, eines der klassischen Speicherstoffe, besonders gross (PARACHARALAMPOUS 1954).

Versucht man, angesichts dieser unübersichtlichen Verhältnisse nicht die vitale Speicherung, sondern die Phagocytosefähigkeit einer Zelle als Kriterium ihrer Zugehörigkeit zum RES zu benutzen, so ergeben sich nicht geringere Schwierigkeiten: Erstens sind die Granulocyten des Blutes lebhaft Phagocyten. Ihre Zugehörigkeit zum RES wird jedoch allgemein abgelehnt. Zweitens hat LUBARSCH (1925) darauf aufmerksam gemacht, dass die Phagocytose eine Fähigkeit sei, die fast allen Zellen des Körpers zukomme. Zwar könne zwischen obligaten und fakultativen Phagocyten unterschieden werden. Eine hinlänglich deutliche Grenze dürfte zwischen ihnen jedoch kaum zu ziehen sein.

Auch das morphologische Bild der Zellen des RES bietet keinen Ansatz zur Definition dieses Systems. In dem von GALL (1958) ausgewerteten Schrifttum wird die RES-Zelle von 9 Autoren als gross, von 8 als klein, von drei als zwischen 12 und 15 μ , von 3 als zwischen 15 und 22 μ und von 3 als zwischen 22 und 50 μ im Durchmesser angegeben. 14 Autoren bezeichnen ihr Plasma als reichlich, 13 als knapp, 6 als klar, 5 als granuliert, 6 als basophil, 14 als eosinophil, 8 als neutro- oder amphophil. Die Angaben über die Form der RES-Zelle und ihres Kerns gehen ebenso auseinander. Auch STEIGLEDER u. HUNSCHA (1958) geben eine Übersicht über histologische Befunde. In ihr werden die Angaben von 31 Autoren ausgewertet, die über 40 Fälle von Erkrankungen der Haut mit Beteiligung von RES-Elementen berichten. Es zeigt sich auch hier ein äusserst divergentes Bild.

Es ist angesichts dieser Unübersichtlichkeit nicht erstaunlich, dass verschiedentlich versucht wurde, das RES neu zu definieren. Einer dieser Versuche stammt von FRESEN (1945,1954,1957,1960). Danach zeichnen sich die Zellen des retothelialen Systems (RS) durch die Ausbildung eines argyrophilen Fasernetzes aus. Elektronenmikroskopisch handelt es sich dabei um Bündel von unverzweigten Fibrillen. Sie weisen nach HERRATH u. DETTMER (1951) einen Durchmesser von 30-45 μ auf. Andere Untersucher geben einen Durchmesser von etwa 10 μ an (KRAMER u. LITTLE 1952, ROBB-SMITH 1952). Sie sind somit dünner als die kollagenen Fibrillen. Von diesen unterscheiden sie sich insofern, als sie elektronenmikroskopisch keine Innenversilberung, sondern eine Oberflächenversilberung aufweisen (HERRATH u. DETTMER 1951, HERRATH 1954). Dass argyrophile Fasern in der Haut vorkommen, ist bereits von HOMMA (1922) nachgewiesen worden. - Die Zellen des RS befinden sich in dem von den Gitterfasern gebildeten dreidimensionalen Maschenwerk. Mitunter sitzen sie ihm - wie ZINCK (1936) an einem Bild von Mykosis fungoides beschreibt - wie Weidenkätzchen am Zweig auf. Die Fähigkeit der vitalen Speicherung kommt ihnen zu. Tierexperimentell gewonnene Ergebnisse können hierbei allerdings nicht ohne weiteres zu Rückschlüssen auf die Verhältnisse beim Menschen verwandt werden. Jedoch gibt es beim Menschen Erkrankungen, die selektiv RS-Gewebe befallen und es so deutlich hervortreten lassen. Hierbei handelt es sich um die Cerebrosidspeicherkrankheit (GAUCHER), die Miliartuberkulose und die Reticulose. - Morphologisch sind drei Komponenten des RS zu unterscheiden - eine reticulumzellige, eine endothelartige und eine histiocytäre. Der reticulumzellige Anteil des RS kommt besonders

in den Follikeln der Milz und der Lymphknoten vor. Die endothelartigen RS-Anteile sind nicht mit echten Endothelien gleichzusetzen. Sie weisen im Gegensatz zu diesen kein Grundhäutchen auf. Der histiocytäre Anteil des RS tritt in Gestalt der Histiocyten auf. Sie finden sich in der perivascularären und subendothelialen Indifferenzzone. Die Histiocyten sind identisch mit den amöboiden Bindegewebszellen (v. RECKLINGHAUSEN 1863), den Clasmatoocyten (RANVIER 1879), den primären Wanderzellen (SAXER 1896) und den polymorphen histiogenen Wanderzellen (WEIDENREICH 1905). - Schwierigkeiten für die Konzeption des RS als argyrophile Gitterfasern ausbildendes System ergeben sich daraus, dass nicht alle Proliferationen von RS-Gewebe argyrophile Gitterfasern zeigen. Bereits ROULET (1930) hatte bei der Besprechung des Retothelsarkoms hervorgehoben, dass zwischen fibrillenbildenden und afibrillären Formen unterschieden werden müsse. Weiterhin bedeutet bei den Neubildungen, die sich von RS-Gewebe ableiten, der Nachweis von Gitterfasern nicht, dass diese Fasern von den proliferierten Zellen gebildet sein müssten. Es kann sich vielmehr um Aufsplittungen präexistenter Strukturen handeln. Beobachtungen von GRIEDER (1956) sprechen dafür, dass bei Reticulosen und Retothelsarkomen solche Vorgänge in der Tat stattfinden. NATHAN (1957) konnte nur bei 3 von 23 Plasmocytom-Fällen eine Gitterfaserneubildung nachweisen.

Ein anderer Versuch, den Begriff des RES neu zu fassen, wurde von der FERRATA-Schule unternommen. Er führte zur Definition des reticulo-histiocytären Systems (RHS), dessen Name auf KIYONO (1914) zurückgeht. Kennzeichen dieses Zellsystems ist, dass es der Abwehr gegenüber verschiedensten Schädlichkeiten sowie der Ausbildung des Entzündungsgewebes dient. ROHR (1954, 1960) zählt als seine Bestandteile im Knochenmark die kleine lymphoide Reticulumzelle, die reticuläre Plasmazelle, die Gewebsmastzelle, den Polykaryocyten und die Fettzelle auf. Entwicklungsgeschichtlich leitet sich das RHS vom undifferenzierten Mesenchym ab (z.B. ROHR 1960). LENNERT u. REMMELE (1958a, 1958b) unterscheiden aufgrund karyometrischer Untersuchungen von Lymphknoten zwei Zelltypen des RHS. Diese Typen verhalten sich auch färberisch und histochemisch unterschiedlich (LENNERT 1961). Demnach sind grosse, breitplasmatische Reticulumzellen mit starker Fermentaktivität von kleinen, schmalplasmatischen Formen mit geringem Fermentgehalt abzutrennen. LENNERT (1961) bezeichnet die grossen Zellen als Retothelien, die kleinen als Histiocyten. Die so als Histiocyten angesprochenen Lymphknotenelemente sollen mit den Histiocyten der Haut übereinstimmen. Gemäss den JAKOB'schen Kernklassen beträgt die Kerngrösse der differenzierteren Retothelien $K \frac{1}{2}$ und $K 1$, der undifferenzierteren Histiocyten $K \frac{1}{4}$. Mittelklassen $K \frac{3}{8}$, $K \frac{3}{4}$ und $K 1 \frac{1}{2}$ werden bei funktioneller Beanspruchung ausgebildet (LENNERT u. REMMELE 1958b). Zur Kennzeichnung des RHS führt LENNERT (1961) aus, dass es erstens zur Phagocytose und Verarbeitung antigener Substanzen und von Krankheitserregern befähigt sei. Darüber hinaus könne es auch Teilchen ohne Antigencharakter (z.B. Pigmente) speichern. Nach Umwandlung in basophile Formen bilde es Antikörper. Der Nachweis hierfür wurde erstmals von HAUROWITZ u. BREINL (1932) erbracht und z.B. von HAUROWITZ u. KRAUS (1936) bestätigt. Neuere Arbeiten hierüber sind beispielsweise in dem von HELLER (1960) edierten Band zusammengestellt. Zweitens ist nach LENNERT (1961) das RHS unter Umständen in der Lage, argyrophile Gitterfasern auszubilden. Diese Fähigkeit komme jedoch bei starker Phagocytosefähigkeit, Bildung abgerundeter Formen und bei stärkeren Proliferationen nicht zum Ausdruck. In diesem Zusammenhang machte bereits UEHLINGER (1930) darauf aufmerksam, dass Formveränderungen des RES mit Funktionsverlusten einhergehen könnten. Drittens könne das RHS bei Bedarf basophile Blutstammzellen ausbilden, ebenso Germino-

blasten, Plasmazellen und Mastzellen. Hierzu ist festzustellen, dass die Diskussion über den Modus der Hämatopoese unter orthologischen und pathologischen Verhältnissen noch nicht abgeschlossen ist. MAXIMOW (z.B.1927), NAEGLI (z.B.1931) und SCHILLING (z.B.1943) als Begründer der unitarischen, dualistischen und trialistischen Theorie der Hämatopoese haben jeder auch heute noch ihre Anhänger. Welche der prinzipiellen Möglichkeiten in der Beziehung von RES und Hämatopoese (APITZ 1939, LÜBBERS 1939) der Wirklichkeit entspricht, ist bisher nicht zu entscheiden. Insbesondere kann das hierbei bedeutungsvolle Phänomen der extramedullären Hämatopoese nicht hinlänglich gedeutet werden, solange auch seine metastatische Genese erwogen werden muss (HEILMEYER u.BEGEMANN 1951, FRESSEN 1952). - Als viertes und fünftes Kennzeichen des RES nennt LENNERT (1961) seine Mitwirkung beim Abbau untergehender Blutelemente sowie seine Rolle für den Eisen- und Lipidstoffwechsel. ROHR (1954) macht weiterhin darauf aufmerksam, dass das RES in seiner Eigenschaft als Abwehrsystem das Entzündungsgewebe ausbildet. Zusammenfassend ist festzustellen, dass das RES kein Organ im üblichen Sinne ist, da es ubiquitär im gesamten Körper vorkommt. Es bildet dadurch im Parenchym der verschiedenen Organe ein "zweites Parenchym" (RÜSSELE 1939).

Unabhängig von diesen Versuchen einer Neudefinition des RES sind von MARSHALL (1946,1948,1953) Ergebnisse mitgeteilt worden, die im Hinblick auf dieses Ziel bisher anscheinend kaum beachtet wurden. Sie sind vielleicht von entscheidender Bedeutung. Diese Ergebnisse wurden mittels der Silber-Karbonat-Technik nach DEL RIO HORTEGA in der Modifikation von WEIL-DAVENPORT gewonnen. Mit dieser Methode ist ein im Organismus weitverbreitetes System von metallophilen Zellen (metallophil cells) nachweisbar. Ihm gehören alle Bestandteile an, die zum RES gezählt werden, darüber hinaus jedoch auch noch einige andere. MARSHALL (1953) betont deshalb, dass das System der metallophilen Zellen nicht mit dem RES identisch sei. Während die metallophilen Zellen eine anatomische Einheit darstellten, beruhe das RES auf der funktionellen Eigenart eines Teils dieser Zellen. Im einzelnen ist bei den metallophilen Zellen zwischen fixen, amöboiden und Blut-Formen zu unterscheiden. Die fixen metallophilen Zellen (fixed metallophil cells) kommen solitär und synzytial vor. Solitärformen stellen die Mikrogliazelle, die KUPFFERSche Sternzelle sowie verschiedene Zellen in Milz, Lymphknoten, Knochenmark, Thymus, Lunge und Omentum dar. In der Milz bilden sie den grössten Teil des Pulpagewebes. Synzytiale Formen der fixen metallophilen Zellen sind vor allem in Milz und Lymphknoten anzutreffen. Sie bilden hier die Sinuswandzellen. Der Kern der fixen metallophilen Zellen erscheint oval bis länglich. Ihr Plasma weist bei den Solitärformen Verzweigungen von verschiedener Länge und Dicke auf. Am weitesten verzweigt sind die Mikrogliazellen, am wenigsten die KUPFFERSchen Sternzellen. Die Formen in der roten Milzpulpa sind weniger fein verzweigt als die in der weissen. Die amöboiden metallophilen Zellen (amoeboid metallophil cells) sind in normalem Gewebe nicht sehr häufig. Sie weisen ein abgerundetes, regelmässiges Plasma auf. Ihr Kern ist gewöhnlich exzentrisch lokalisiert und kugelig oder nierenförmig geformt. In Milz und Lymphknoten treten sie im Sinuslumen auf. In der Lunge sind sie ebenfalls anzutreffen. Bei verschiedenen Reizzuständen erfolgt eine Vermehrung dieses Zelltyps. Die metallophilen Blut-Zellen (metallophil blood cells) stimmen mit den Monocyten des peripheren Blutes überein.

Wichtig für die in der vorliegenden Untersuchung aufgeworfene Fragestellung erscheint, dass MARSHALLs System der metallophilen Zellen nicht als funktionelle, sondern als anatomische Einheit definiert ist. Da es alle Elemente des RES umfasst, erhebt sich die Frage, ob RES und System metallophiler Zellen trotz der Bedenken MARSHALLs mit-

einander identisch seien. Dies würde bedeuten, dass das RES nicht nur im funktionellen, sondern auch im anatomischen und pathologischen Sinne eine Einheit darstellt. Im Folgenden soll darum untersucht werden, inwieweit Anhaltspunkte für eine derartige Identität gegeben sind. Ebenso wird zu fragen sein, ob nicht auch weitere Befunde für eine anatomische Einheit des RES sprechen.

In diesem Zusammenhang ist erstens festzustellen, dass die Bestandteile des RES allgemein als Abkömmlinge des undifferenzierten Mesenchyms aufgefasst werden. Es besteht demnach zwischen ihnen keine Analogie, sondern die für eine anatomisch-pathologische Einheit geforderte Homologie. Darüberhinaus ist die Frage gestellt worden, ob das RES nicht einen Überrest des embryonalen Mesenchyms im postfetalen Organismus darstelle. So hat KNOLL (1945) Speicherungsversuche mit Trypanblau an Leberkulturen menschlicher Embryonen durchgeführt. Er beobachtete dabei, dass aus dem Muttergewebe auswachsende Zellen den Farbstoff gierig speichern. KNOLL sieht diese Zellen als Mesenchymzellen an. Das würde bedeuten, dass dem Mesenchym die Fähigkeit der vitalen Speicherung zukommt und es so mit dem RES identisch ist. Andere Befunde lassen diesen Schluss jedoch nicht zu. Beispielsweise hat BENECKE (1938) an Meerschweinchenfoeten Speicherungsversuche mit Trypanblau vorgenommen. Es ergab sich hierbei, dass jüngere Foeten nur in der Leber speichern. Bei älteren sind auch Milzpulpa, Histiozyten im adventitiellen und peribrönchialen Bindegewebe sowie Knochenmark beteiligt. Das speicherfähige Gewebe reift somit erst im Laufe der Embryonalentwicklung aus. Es stellt eine Differenzierungsform dar, die mit dem ursprünglichen Mesenchym nicht gleichgesetzt werden kann (z.B. HUECK 1920, APITZ 1939). Wenn darum die Elemente des RES auch keine Überreste des Mesenchyms sind, so bedeutet ihre einheitliche Herkunft vom Mesenchym doch, dass zwischen ihnen eine Homologie besteht. Fraglich erscheint allerdings die Herkunft der Mikrogliazellen. Sollten RES und System der metallophilen Zellen identisch sein, so wäre ihre mesenchymale Abstammung zu fordern. Wie MAXIMOW u. BLOOM (1949) erwähnen, wird eine derartige Abstammung von verschiedenen Untersuchern angenommen. Andere lehnen sie jedoch ab.

Zweitens ist es wahrscheinlich, dass der verschiedene Umfang von RES und System metallophiler Zellen lediglich in der Eigenart der verschiedenen Methoden begründet ist, mit denen ihre Elemente dargestellt werden: Das RES wird mittels der vitalen Speicherung identifiziert. Das System der metallophilen Zellen kommt durch die HORTEGA-Versilberung zur Darstellung. Die vitale Speicherung beruht dabei auf einer Reaktion von lebendem Gewebe. Bei der Versilberung wird dieses Gewebe hingegen in abgetötetem Zustand passiv imprägniert. Das Ergebnis der vitalen Speicherung hängt somit von sehr vielen, kaum zu kontrollierenden Bedingungen ab (z.B. Art des Speicherstoffes, Applikationsweise, Zustand des Organismus, Lage der Speicherzelle). Demgegenüber wird bei der Versilberung vom Gefrierschnitt ausgegangen, bei dem sich alle Zellen unter gleichen Bedingungen befinden. Aufgrund der Eigenheiten der vitalen Speicherung ist es nicht gewährleistet, dass bei einem Speicherungsversuch alle Zellen, die potentiell zur Speicherung befähigt sind, auch wirklich diese Fähigkeit zeigen können. Das gilt beispielsweise von den Mikrogliazellen. Bei intakter Blut-Hirn-Schranke besitzt der Vitalfarbstoff keine Möglichkeit, diese Zellen zu erreichen. Ist die Schranke dagegen insuffizient, so zeigen auch die Mikrogliazellen eine deutliche vitale Speicherung (MARSHALL 1953). Ihrer Zuordnung zum RES steht also nichts im Wege, obwohl sie normalerweise kein Speicherungsphänomen zeigen. Für ihre Zugehörigkeit zum RES spricht auch die Tatsache, dass sie zu phagocytieren vermögen und das Granulationsgewebe im Gehirn liefern. Ihre

Verwandtschaft zum RES ist darum bereits von GREUTZFELD (1929) festgestellt worden. - Von den in der Lunge vorkommenden metallophilen Zellen sollen nach MARSHALL (1953) nur die im interstitiellen Gewebe, nicht aber auch die in den Alveolen lokalisierten amöboiden Formen vital speichern. Hierzu ist auf Befunde von OELLER (1923) zu verweisen: Injiziert man an ein normales, nicht vorbehandeltes Meer-schweinchen Vogelblut, so erfolgt eine Phagocytose der fremden Blutkörperchen vorwiegend in Leber und Milz. Nimmt man dagegen ein vorbehandeltes, also immunisiertes Tier, so wird die Phagocytose so gleich nach der intravenösen Injektion in den "Lungenendothelien" vorgenommen. Nach einigen Minuten bietet sich in der Lunge der Eindruck eines "akut entzündlich veränderten Gewebes". Das RES als phagocytierendes System wird in der Lunge somit erst durch eine Immunisierung aktiviert. Die Annahme, dass dabei auch die normalerweise nicht-vitalspeichernden metallophilen Zellen in den Alveolen aktiviert werden, liegt nahe. Dies gilt umso mehr, als bei den - zum System der metallophilen Zellen gehörenden - Monocyten eine derartige Überführung vom nichtspeichernden in den speichernden Zustand ebenfalls gegeben ist: Während sie trotz ihres "Bades" im farbstoffbeladenen Blut nicht vital speichern, entwickeln sie diese Fähigkeit in entzündlichen Prozessen sehr deutlich.

Drittens spricht eine Parallelität der Gliederung, die MARSHALL (1953) am System metallophiler Zellen einerseits und LENNERT (1961) am RES andererseits vornimmt, dafür, dass diese beiden Systeme und damit auch das RES miteinander identisch sind: LENNERT unterscheidet eine differenziertere Retothelzelle und einen undifferenzierteren Histiocyten als Zelltypen des RES. Er begründet den Unterschied zwischen diesen beiden Typen auch mit ihrem unterschiedlichen Verhalten bei der Versilberung nach WEIL-DAVENPORT. Es ist dies die Methode, mit der MARSHALL das System metallophiler Zellen nachweist. Die Retothelien zeichnen sich nach LENNERT durch ein breites Plasma aus. Es ist bei den Pulpa-Zellen des Lymphknotens weitverzweigt, bei Zellen im Sinuslumen abgerundet und bei denen in der Sinuswand langgestreckt. Die Histiocyten weisen dagegen ein unverzweigtes Plasma und eine abgerundete Form auf. Bei ihnen ist zur Übernahme einer Funktion eine Anlaufzeit erforderlich. Setzt man diese Einteilung LENNERTs zu MARSHALLs Gliederung der metallophilen Zellen in Beziehung, so zeigen sich folgende Übereinstimmungen: Die solitären und synzytialen fixen metallophilen Zellen MARSHALLs entsprechen den Retothelien im Sinne LENNERTs. Zwischen den amöboiden metallophilen Zellen MARSHALLs und den LENNERTschen Histiocyten besteht eine auffallende Ähnlichkeit. Allerdings stimmen die Einteilungen MARSHALLs und LENNERTs nicht in allen Punkten überein. Während MARSHALL alle abgerundeten Formen zu den amöboiden metallophilen Zellen zählt, rechnet LENNERT einige von ihnen aufgrund ihrer Kerngröße und ihres histochemischen Verhaltens zu den Retothelien. Interessant erscheint in diesem Zusammenhang, dass diejenigen Formen in der Lunge, die nach MARSHALL zwar metallophil sind, nicht aber vital speichern, kugelig und amöboid beschaffen sind. Sie entsprechen insofern den Histiocyten LENNERTs, die erst nach einer Anlaufzeit Funktionen übernehmen können. Wären sie mit solchen identisch, so wäre erklärt, warum sie trotz mangelnder Speicherfähigkeit zum RES zu rechnen sind. Dasselbe gilt von den Monocyten, die nach LENNERT Histiocyten im strömenden Blut darstellen.

Viertens stimmen, soweit bisher zu übersehen, RES und System metallophiler Zellen unter pathologischen Bedingungen in ihrem Verhalten überein: MARSHALL (1953) teilt mit, dass die metallophilen Zellen bei entzündlichen Prozessen phagocytotisch tätig seien. Ebenso seien

sie am Aufbau des Granulationsgewebes beteiligt. Auch der tuberkulöse Knoten bestehe aus metallophilen Zellen. Damit stimmen die Befunde überein, wonach die entsprechenden Elemente zum RES zu rechnen sind. Das am RES-Gewebe beobachtete Phänomen, dass unter verschiedenen Bedingungen besonders auffallende und geradezu bizarre Zellformen auftreten, wird von MARSHALL (1953) an den metallophilen Zellen insbesondere beim Morbus GAUCHER festgestellt.

Eine endgültige Entscheidung darüber, ob RES und System metallophiler Zellen einander gleichgesetzt werden können und so dem RES ein einheitliches morphologisches Substrat zukommt, muss von experimentellen Befunden abhängen. Angesichts der bisher vorliegenden Ergebnisse erscheint ein derartiger Zusammenhang jedoch als recht wahrscheinlich.

Abschliessend in diesem Zusammenhang sei noch eine Bemerkung zur Nomenklatur gemacht: Im Folgenden könnte jeweils mit gleicher Berechtigung von Erkrankungen mit Befall des RES, des RS, des RHS, vielleicht sogar des Systems der metallophilen Zellen der Haut gesprochen werden. Es soll jedoch die Bezeichnung "Erkrankungen mit Befall des RHS der Haut" gewählt werden. Der Terminus RES bezieht sich nämlich auf "Endothelien", von denen heute bekannt ist, dass sie keine echten Endothelien darstellen. Die entsprechenden Elemente werden besser als Sinuswandzellen angesprochen. Der Name RS geht auf die von ROULET (1930) und RÜSSELE (1939) geprägte Bezeichnung "Retothel" zurück. Sie bezieht sich auf das Beleggewebe des argyrophilen Gitterfasernetzes. (Eine Zusammenziehung der Bezeichnungen Reticulumzelle und Endothelzelle wird damit nicht vorgenommen, ROULET 1954). Dieser Name intendiert somit begrifflich das für das fragliche System nicht unbedingt charakteristische Gitterfasernetz. Von Hauterkrankungen mit Befall des Systems metallophiler Zellen soll deshalb nicht gesprochen werden, weil die Übereinstimmung des RES mit diesem System noch endgültig zu beweisen ist. Die Bezeichnung RHS hingegen spricht in Reticulumzellen und Histiocyten die beiden Zelltypen dieses Systems an (LENNERT 1961). Sie ist darum am besten geeignet, zu seiner Kennzeichnung verwandt zu werden.

II. Erkrankungen mit Befall des RHS der Haut

ROHR (1954) stellt fest, dass das "Gebiet der Reticulosen einem Irrgarten gleicht". Der Versuch, sie und die ihnen verwandten Krankheitsbilder zu ordnen, ist auch in neuerer Zeit von zahlreichen Autoren unternommen worden (z.B. SCHILLING 1950, HEILMEYER u. BEGEMANN 1951, ROULET 1954, BURCKHARDT-ZELLWEGER 1954, FRESSEN 1954, 1957, 1960, ROHR 1954, 1960). Im Folgenden sollen über diese Erkrankungen einige Bemerkungen gemacht werden. Dabei braucht es sich nicht um einen Überblick über die bisherigen Klassifizierungsversuche speziell der zugehörigen Hauterkrankungen zu handeln. Solche Zusammenstellungen liegen etwa in den Arbeiten von TRITSCH (1957) und LEINBROCK (1959) bereits vor. Nützlich dürfte es jedoch sein, die Kriterien näher zu betrachten, welche bei der Definition von Krankheitsgruppen sowie zur Abgrenzung einzelner Krankheitsbilder voneinander angewandt werden.

Von zahlreichen Autoren (z.B. SCHILLING 1950, HEILMEYER u. BEGEMANN 1951, FRESSEN 1954, 1957, ROHR 1954, 1960) wird zwischen primären Erkrankungen des RHS und seinen reaktiven Veränderungen unterschieden. Schwierigkeiten ergeben sich dabei aus der Tatsache, dass die Ausbildung von Granulationsgewebe zur orthologischen Funktion des RHS gehört. Wenn es darum im Rahmen eines chronisch-entzündlichen Vorganges zum Aufbau von solchem Gewebe kommt, kann dies nicht als Erkrankung des RHS angesprochen werden. ROHR (1954) lehnt deshalb auch die von CAZAL (1952) geprägte Bezeichnung "Reticulitis" ab. Die bei den frag-

lichen Vorgängen entstandenen Strukturen stellten keine "Entzündung des Entzündungsgewebes" dar. Sie repräsentierten vielmehr einen Entzündungsvorgang. LENNERT u. ELSCHNER (1954) schlagen vor, bei Vermehrungen von RHS-Gewebe zwischen Reticulocytosen und Reticulosen zu unterscheiden. Sie definieren diese Begriffe analog zur Leukocytose und zur Leukose, wobei unter Leukocytose eine reaktive Vermehrung, unter Leukose dagegen ein blastomatöser Vorgang verstanden wird. Angedeutet findet sich eine solche Unterscheidung bei den Vermehrungen von RHS-Gewebe bereits bei TÖRNE (1938).

Entspricht die Trennung von Reticulocytosen und Reticulosen den wirklichen Verhältnissen, so ist sie auch von praktischer Bedeutung. Eine kausale Therapie der Reticulocytosen hätte das die reaktive Zellproliferation auslösende Agens zu beseitigen. Bei den Reticulosen müsste sie sich gegen das blastomatös entartete Gewebe richten. Von der Mykosis fungoides und der Lymphogranulomatose beispielsweise wäre es also zu wissen wichtig, ob sie den Reticulocytosen oder den Reticulosen zuzurechnen sind. Indessen lässt sich bis heute kein sicheres Kriterium anführen, mit dessen Hilfe die Frage nach der Genese dieser Krankheitsbilder geklärt werden könnte. Alle bisher bekannten histochemischen Reaktionen fallen bei chronisch-entzündlichen und blastomatösen Vorgängen gleich aus (LINDNER u. MEYER 1956).

Bei der Mykosis fungoides ist der durch exakte Ergebnisse abgesteckte Rahmen der Diskussion über die Pathogenese heute nicht entscheidend weiter, als er bereits von HERXHEIMER u. MARTIN (1929) umrissen wird. Der sogenannten Mykosis-Zelle kommt keine diagnostische Bedeutung zu (AUST 1953). Von vielen Autoren wird in der Mykosis fungoides eine chronisch-entzündliche Granulationsgeschwulst gesehen. So zeugen nach FRESSEN (1955) erhöhte BSG, Fieberschübe und Leukocytose von ihrer entzündlichen Genese. Inwieweit diese Symptome gegen eine blastomatöse Natur sprechen, mag dahingestellt bleiben. Nach WURM (1953) führt die Entwicklung von Lungentumoren bei der Mykosis fungoides über eine initiale fibrinös-pneumonische Phase. Er wertet dies als Zeichen einer entzündlichen Genese. Andere Autoren sehen sie nur primär als chronisch-entzündliches Granulom an. Darüber hinaus soll eine sekundäre maligne Entartung gegeben sein (z.B. MATRAS 1953). Wieder andere Autoren klammern die Mykosis fungoides d'emblée aus dem Krankheitsbild der Mykosis fungoides aus: GOTTRON (1953, 1960) sieht in ihr eine Retothelsarkomatose, STEIGLEDER (1961) eine Reticulosarkomatose im Sinne von GANS u. STEIGLEDER (1956, 1957). Dabei ist es nach STEIGLEDER (1960, 1961) fraglich, ob die Mykosis fungoides nicht überhaupt eine besondere Verlaufsform der Reticulosarkomatose darstellt. Sie wäre dann eine blastomatöse Erkrankung und stellte kein eigenes Krankheitsbild dar. Von STEIGLEDER u. HUNSCHA (1958) werden darum auch Fälle von Mykosis fungoides in den "Formenkreis der Erkrankungen mit einer Wucherung nicht sichtbar differenzierter Bindegewebszellen (Reticulosarkomatosen)" eingereiht. STEIGLEDER u. LAUCKNER (1959) teilen Beobachtungen über Fälle mit, die klinisch als Mykosis fungoides, histologisch jedoch als Reticulosarkomatose anzusprechen waren. STEIGLEDER (1961) macht darauf aufmerksam, dass sich um Hautcarzinome polymorphzellige Infiltrate finden. Sie dürften eine entzündliche Reaktion der Cutis darstellen. Würde dies auf die Mykosis fungoides übertragen, so könne deren Infiltrat als aus zwei Komponenten zusammengesetzt aufgefasst werden. Die eine wäre blastomatöser Natur. Die andere wäre entzündlich und für die Polymorphie des Infiltrats verantwortlich. Trifft dies zu, so erscheint es fraglich, ob die blastomatöse Komponente von Zellen ausgeht, die dem RHS zuzusprechen sind. Insofern ist es möglich, dass die Mykosis fungoides zwar primär ein Blastom darstellt, das RHS jedoch nur reaktiv beteiligt ist.

Viele Autoren halten eine entzündliche Genese der Lymphogranulomatose für gegeben. Andere (z.B. ROHR 1954) sehen sie eher in der Nähe der Neoplasmen: Bei normalem Granulationsgewebe und bei den reaktiven Granulomen sei ein organoide Aufbau der reticulohistiocytären Elemente und der Granulocyten anzutreffen. Die einzelnen Bestandteile seien auch funktionell genau aufeinander abgestimmt. Bei der Lymphogranulomatose (ebenso bei der Osteomyelose) finde sich jedoch ein karrikaturhaftes Zerrbild normalen Granulationsgewebes. Dies spreche für ihre blastomatische Natur.

Die Kriterien, die eine grobe Einteilung der Erkrankungen mit Befall des RHS ermöglichen sollen, sind somit mit Ungewissheiten belastet. Die Unterscheidung einzelner Krankheitsbilder erweist sich nicht als einfacher. Zeugnis hiervon legt schon eine grosse Anzahl von Namen ab. Teilweise kann bei ihnen nur vermutet werden, inwieweit sie sich auf Einheitliches oder Verschiedenes beziehen. GOLDSCHMIDT u. ISAAC (1922) beschreiben eine "Endothelhyperplasie als Systemerkrankung des hämato-poetischen Apparates". SCHULZ, WERMETER u. PUHL (1924) sprechen von einer "Hyperplasie des reticuloendothelialen Apparates". Ähnliche Namen verwenden SACHS u. WOHLWILL (1927) (Systematische reticuloendotheliale Hyperplasie) sowie LOESCH (1933) (Systemerkrankung des reticuloendothelialen Apparates). Von LETTERER (1925) wird erstmalig die Bezeichnung "Reticulose" gebraucht. Zu dem von ihm beschriebenen Krankheitsbild soll auch der von GOLDSCHMIDT u. ISAAC (1922) mitgeteilte Fall zu rechnen sein. Beschreibungen weniger fulminant verlaufender Reticulosen finden sich z.B. bei TSCHISTOWITSCH u. BYKOWA (1928), UHLINGER (1930), APITZ (1939), SCHALLOCK (1950), CAZAL (1952), KLÜKEN u. PREU (1952) oder ZELDENRUST (1952). Die Abtrennung einer akuten Reticulose als "Morbus ABT-LETTERER-SIWE" von einer mehr chronischen Verlaufsform ist darum üblich geworden. Von einer "Endotheliose" spricht BARTH (1925). Bei SWIRTSCHESKAJA (1928), TÖRTE (1938) und BURCHARDT-ZELLWEGER (1954) ist von "Reticuloendotheliosen" die Rede. BACCAREDDA (1939) beschreibt eine "Reticulohistiocytosis cutanea hyperplastica cum melanoderma". KNOTH (1957) meint, sie stelle wohl keine Reticulohistiocytose dar. Während verschiedene Autoren von diesem Krankheitsbild unter derselben Bezeichnung Fälle beschreiben (NEUHOLD u. WOLFRAM 1952, MUSGER 1954), wird es von ICHLICH u. WAGNER (1953) als "pigmentiertes Lymphagranulom" angesprochen. Der Name "Reticulohistiocytose" wird z.B. bei NEUHOLD u. WOLFRAM (1952) und SCHLIER (1953) verwandt. Von einer "Reticulose" spricht LÜBBERS (1939). Die Bezeichnung "Reticulosarkomatose" findet sich etwa bei BENECKE (1932), GERTLER (1955), GAY u. STEIGLEDER (1956, 1957), LILJEN u. MAYER (1956), STEIGLEDER u. HUNZIGER (1958) sowie STEIGLEDER u. LAUCKNER (1959). Das "Reticulosarkom" wird von OBERLING (1929) beschrieben. Mit ihm identisch sollen das "Rethelsarkom" (ROULET 1930, 1932, RÖSSE 1939), das "Retika zellsarkom" (AHLSTRÖM 1939, 1941), das "Reticulumzellsarkom" (AHLSTRÖM 1941) und wohl auch das im Knochen vorkommende EWING-Sarkom sein. GOTTRON (1951, 1953, 1956) spricht es bei generalisierten Auftreten als "Rethelsarkomatose" an und trennt von ihm eine "sogenannte Reticulosarkomatose" ab. Mitteilungen über Reticulumzellsarkomatosen finden sich bei KALKOFF (1953a, 1955).

Fraglich ist, inwieweit Übereinstimmungen von Krankheitsbildern bestehen, welche sich hinter diesen verschiedenen Namen verbergen. In der neueren Literatur werden vielfach Reticulose und Rethelsarkom einander gegenübergestellt. Manche Autoren sehen in ihnen Neoplasmen unterschiedlicher Malignität. Andere sprechen die Reticulose als reaktive Wucherung von RHS-Gewebe an. Diese Reticulose im engeren Sinne wäre demnach keine Reticulose im weiteren Sinne, sondern eine Reticulocytose. Mit der Reticulose im engeren Sinne identisch dürften Reticu-

culoendotheliose und Reticulohistiocytose sein. Auch die als generalisierte Hyperplasien, Endotheliose und Retotheliose beschriebenen Bilder scheinen ihr zu entsprechen. Zwischen Reticulose i.e.S. und Retothelsarkom ordnet GOTTRON die von ihm beschriebene sog.Reticulosarkomatose ein. GANS u.STEIGLEDER (1956,1957) fassen dagegen Reticulose i.e.S. und sog.Reticulosarkomatose GOTTRON unter der Bezeichnung Reticulosarkomatose zusammen. Es erübrigt sich dadurch auch die Unterscheidung einer Reticulose im engeren und im weiteren Sinne. Dass die Zugehörigkeit der Mykosis fungoides zu diesem Krankheitsbild diskutiert wird, wurde oben erwähnt.

Tabelle 1 : Differentialdiagnose von Reticulose i.e.S., sog.Reticulosarkomatose GOTTRON und Retothelsarkom

	Reticulose i.e.S.	sog.Reticulosarkomatose GOTTRON	Retothelsarkom
Allgemeine Symptomatik	Pruritus, Erythem, diffuse Infiltrate, Tumoren, Ulzera. Infiltrate und Tumoren neigen zu spontaner Rückbildung (besonders prä mortal). Dadurch Einschwemmung von Zellen aus den Herden ins Blut und Entstehung leukämoider Bilder	Multilokuläre Krankheitsherde, flächenhaft, infiltriert und von bräunlicher bis rötlicher Farbe	In der Haut Geschwulstknoten, oft von nur geringer Multiplizität
Regionäre Lymphknoten	Später Befall, bis hühnereigrosse Tumoren	Kein Befall	Starker Befall
Malignität	Relativ geringste Malignität	Relativ grössere Malignität als Reticulose	Relativ grösste Malignität
Primärherd	Häufiger in inneren Organen als in der Haut	Immer in der Haut	Meist in Lymphknoten, besonders der oberen Körperhälfte. Auch in der Haut beobachtet (KALKOFF 1953a)
Metastasierung	Keine ("Systemerkrankung")	Wahrscheinlich keine	Häufig. Wenn, dann meist histomorphologisch
Ausbreitungsmodus	Infiltrativ in autochthones Gewebe	Infiltrativ in autochthones Gewebe	Aggressive Überwucherung von autochthonem Gewebe

Hinweise für die Differentialdiagnose von Reticulose i.e.S., sog.Reticulosarkomatose GOTTRON und Retothelsarkom finden sich beispielsweise bei GOTTRON (1951,1953,1960), ZELDENRUST (1952), TRITSCH u. KIESSLING (1956), TRITSCH (1957) und LEINBROCK (1959). Nach ihren Angaben ist die vorstehende Tabelle 1 zusammengestellt. Zu ihrer Ergänzung ist folgendes festzustellen : Wenn in der Malignität der einzelnen Krankheitsbilder auch ein gradueller Unterschied zu bestehen

scheint, so ist ihre Prognose doch stets infaust. - Nach SCHÄFER (1953) findet beim Retothelsarkom im Gegensatz zur Reticulose i.e.S. eine Destruktion von autochthonem Gewebe statt. - GRIEDER (1956) teilt mit, bei der Reticulose i.e.S. werde das ortsständige argyrophile Gitterfasernetz aufgelöst. Die Zellen seien lose in den erweiterten Maschen dieses Netzes angeordnet. Beim Retothelsarkom könne dagegen eine Aufspaltung des Gitterfasernetzes festgestellt werden. Dadurch entstehe ein engmaschiges Netzwerk, dem die Zellen dicht anliegen. - Die Krankheitsherde der sog. Reticulosarkomatose GOTTRON sollen autochthon entstehen (GOTTRON 1951, 1953, 1960). Sie breiten sich verhältnismässig rasch über die Körperoberfläche aus. - Isoliert auftretende Reticulome werden beschrieben (z.B. KROEPFLI 1955, KNOLL 1958b). - Eine Untergliederung der Retothelsarkome ist vorgenommen worden (ROULET 1930, DE OLIVEIRA 1937, RÖSSLE 1939). Dabei wurden fibrillenbildende von afibrillären Formen unterschieden. Inwieweit dies angesichts der Ergebnisse von GRIEDER (1956) aufrecht erhalten werden kann, muss dahingestellt bleiben. - Kombinationen von Reticulosen i.e.S. und Hämoblastosen sind verschiedentlich beschrieben worden (z.B. LOESCH 1933, DE OLIVEIRA 1936, AHLSTRÖM 1938, APITZ 1939, RÖSSLE 1939). Über die Deutung hämatopoetischer Herde in RHS-Proliferationen (z.B. AMBO 1937, LÜBBERS 1939) besteht keine Einigkeit.

Die hiermit umrissenen differentialdiagnostischen Kriterien sind freilich unzuverlässig: Erstens gibt es häufig Mischformen von Reticulose i.e.S. und Retothelsarkom. Wie LEINBROCK (1959) mitteilt, bilden solche Mischformen die Regel. Reine Formen sind dagegen als Ausnahmen aufzufassen. RÖSSLE (1939), ZELDENRUST (1952), GRIEDER (1956) und andere berichten darum auch, eine Unterscheidung von Reticulose i.e.S. und Retothelsarkom sei vielfach unmöglich. AHLSTRÖM (1942, 1943) lehnt es nach der Analyse einer Reihe von Mischformen ab, einen Wesensunterschied zwischen Reticulose i.e.S. und Retothelsarkom anzuerkennen. - Zweitens sehen sich GANS u. STEIGLEDER (1956, 1957) sowie STEIGLEDER u. HUNSCHA (1958) ausserstande, eine histologische Unterscheidung von Reticulose i.e.S. und sog. Reticulosarkomatose vorzunehmen. Sie fassen darum beide Krankheitsbilder unter der Bezeichnung Reticulosarkomatose zusammen. - Drittens ist es unmöglich, die Herde bei Reticulose i.e.S. und sog. Reticulosarkomatose GOTTRON im Gegensatz zum Retothelsarkom als autochthon entstanden zu charakterisieren. Sowohl bei der Reticulose i.e.S. (ZELDENRUST 1952) als auch bei der sog. Reticulosarkomatose GOTTRON (TRITSCH u. KIESSLING 1956) sind im strömenden Blut Zellen nachgewiesen worden, von denen eine Metastasierung ausgehen könnte. Zudem können bei der ubiquitären Verbreitung des RHS-Gewebes und dem histohomologen Metastasierungstyp, der bei den blastomatösen RHS-Bildungen üblich zu sein scheint, Primär- und Tochtergeschwülste nicht voneinander unterschieden werden. Gegen die Auffassung der Reticulose i.e.S. als "Systemerkrankung" ist vielleicht auch einzuwenden, dass kein wirklich systemartiger Befall des RHS bei dieser Erkrankung beobachtet werden kann (RÖSSLE 1939). Allerdings wäre es möglich, dass die Patienten stets bereits vor der Ausbildung eines solchen Totalbefalls ad exitum kommen. - Viertens ist die Differenzierung zwischen relativ gutartigen (Reticulose i.e.S.) und relativ bösartigen (Retothelsarkom) Erkrankungen mit Befall des RHS der Haut schwer objektivierbar. Kasuistische Mitteilungen (z.B. TELLER 1959) lassen es zweifelhaft erscheinen, dass die sog. Reticulosarkomatose GOTTRON einen höheren Grad der Malignität als die Reticulose i.e.S. aufweist (z.B. die Fälle von KLÜKEN u. PREU 1952 sowie NEUHOLD u. WOLFRAM 1952). Als Massstab der Malignität kann die Destruktion von gesundem Gewebe nicht benutzt werden. LINDNER u. MEYER (1956) teilen mit, dass sich Zerstörungen präexistenter Gewebsstrukturen nicht nur in der Berührungszone infiltrierend wachsender Geschwülste

finden. Sie sind auch bei entzündlichen Vorgängen anzutreffen. Wie aus histochemischen Befunden hervorgehen soll, stellt die Destruktion ein ganz allgemeines Zeichen der Grundsubstanzauflösung dar. Sie kommt bei den verschiedensten Vorgängen im Bindegewebe vor. BÖHRER u. HEITE (1953) teilen von der Mykosis fungoides mit, dass Ulzerationen sich statistisch nicht als prognostisch ungünstiges Zeichen erweisen. Ein Versuch, sie bei anderen Erkrankungen mit Befall des RHS der Haut als Zeichen der Malignität zu werten, müsste mit Zurückhaltung aufgenommen werden.

Für die Diagnosestellung bei Erkrankungen mit Befall des RHS der Haut gibt es bei all diesen Schwierigkeiten heute nur zwei Wege: Entweder muss eine Erkrankung durch ihr morphologisches Bild und ihren Verlauf so typisch erscheinen, dass sie von anderen Krankheitsbildern eindeutig abgegrenzt werden kann. Ist dies nicht möglich, so muss ein möglichst allgemeiner Begriff gewählt werden, dem das zu bezeichnende Bild in jedem Falle zugerechnet werden kann. Abzulehnen jedoch sind Diagnosen, die aufgrund pathogenetischer Vermutungen aufgestellt werden. Dasselbe gilt von solchen, für die in keiner Weise fundierte Kriterien ("Malignität", "Destruktion", "autochthoner bzw. nichtautochthoner Entstehungsmodus") herangezogen werden.

Von welchen weiteren Erkrankungen erwogen wird, ob sie zu den Krankheiten mit Befall des RHS der Haut zu rechnen seien, ist bei JANSEN (1954), TRITSOH (1957) und LEINBROCK (1959) zusammengestellt. Ergänzend kann dazu erwähnt werden, dass DEGOS, LORTAT-JACOB, MALLARME u. SAUVAN (1951) sowie DEGOS (1955, 1956) die Urticaria pigmentosa als Mastocyten-Reticulose ansprechen.

III. Die cytostatische Therapie

Cytostatica sind Stoffe, deren pharmakologische Wirkung in einer Hemmung der Zellvermehrung besteht. In ihrer Gesamtheit weisen sie eine recht vielfältige chemische Konstitution auf. Eine Übersicht über die wichtigsten Cytostatica gibt Tabelle 2. Sie stützt sich auf Angaben von LÜHRS (1952), SCHMIDT (1954), SIEGENTHALER (1956), NEGWER (1959) und BURKERT (1960).

Der Wirkungsmechanismus der Cytostatica ist nicht einheitlich. Ein Teil von ihnen lässt sich als Mitosegifte zusammenfassen. Von diesen greifen verschiedene in den Zellteilungsablauf ein. Andere entfalten ihre Wirkung am Ruhekeim. Die Ruhekeimgifte bewirken Chromosomenfraktionen, die zum Untergang der Tochterzellen führen. In Tabelle 3 ist der Reaktionsmechanismus eines solchen Stoffes dargestellt. Sie beruht auf Angaben von WASSERMAN u. NUSSBAUM (1960).

Die zweite grosse Gruppe der Cytostatica wird als Gruppe der Antimetaboliten bezeichnet. Ihr Angriffspunkt ist der Zellstoffwechsel, in dem die für die Zellvermehrung erforderlichen Nukleinsäuren gebildet werden. Die Antimetaboliten ähneln verschiedenen Proteinbausteinen. Dadurch erfolgt nach dem Prinzip der kompetitiven Verdrängung eine Ausschaltung dieser Bausteine. Es unterbleibt so die Synthese von Nukleinsäuren, was wiederum den Ausfall von Mitosen nach sich zieht.

Eine systematische Anwendung von Cytostatica ist nie ungefährlich. Unverträglichkeitszeichen sind von allen Stoffen dieser Gruppe beschrieben worden. Am häufigsten lassen sich Appetitlosigkeit, Schwindelgefühl, Übelkeit und Erbrechen beobachten. Die schwereren Nebenwirkungen cytostatischer Therapie beruhen darauf, dass diese Präparate meist nur geringergradig selektiv auf pathologisches Gewebe einwirken. Häufig kommt es zu einer Schädigung aller Gewebe, in denen eine lebhaft Mitoseaktivität anzutreffen ist. In erster Linie ist

das hämatopoetische System betroffen. Die Mehrzahl der cytostatischen Behandlungen geht darum mit einer Granulocytenverminderung einher. Sie kann bei mangelnder Kontrolle bedrohliche Ausmasse annehmen. Störungen der Thrombopoese, die sich in Thrombopenie oder /und Verlängerung der Gerinnungszeit auswirken, werden ebenfalls beobachtet. Ein schädigender Einfluss von Cytostatica auf die Erythropoese ist gele-

Tabelle 2 : Übersicht über die wichtigsten Cytostatica

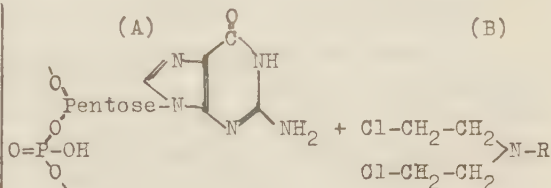
	Stoffe	Handelsformen und Hersteller
<u>A. Mitosegifte</u>		
1. Spindelgifte : Greifen in die Metaphase ein und bewirken einen Mitosestillstand	<u>a. Colchizine</u> Colchizin Desazethyl-N-methyl-colchizin (=Demecolcin) <u>b. Podophyllinbestandteile</u> Podophyllotoxin α -Peltatin β -Peltatin <u>c. Sonstige</u> 3,6-Diamino-10-methyl-acridinium-hydroxyd	Colcemid (Ciba), Omain Trypaflavin (Hoechst)
2. Ruhekerngifte : Greifen in der Interphase an und bewirken in der nachfolgenden Mitose eine Störung	<u>a. Urethane</u> Carbaminsäureäthylester Carbaminsäurephenylester <u>b. Stickstofflostverbindungen</u> Tris-(β -chloräthyl)-amin Methylbis-(β -chloräthyl)-amin Methylbis-(β -chloräthyl)-amin-N-oxyd 1,6-Di-(2'-chloräthylamino)-1,6-didesoxy-D-Mannitose δ -[p-(Bis- β -chloräthylamino)-phenyl]-buttersäure N,N-Bis-(β -chloräthyl)-N-,O-propylenphosphorsäureester-diamid <u>c. Äthylenimine</u> 2,4,6-Triäthylenimino-1,3,5-triazin N,N',N"-Triäthylen-phosphoramid N,N',N"-Triäthylen-thiophosphoramid <u>d. Äthyleniminobenzochinone</u> 2,5-Bis-n-propoxy-3,6-bis-äthyleniminobenzochinon-(1,4) 2,5-Bis-methoxyl-äthoxy-3,6-bis-äthyleniminobenzochinon-(1,4) Tris-äthyleniminobenzochinon <u>e. Antibiotica</u> <u>f. Sonstige</u> 1,4-Bis-(methylsulfonyloxy)-butan	Sinalost (Nordmark) Dichloren (Ciba) Mitomen (Asta) Degranol Leukeran (Burroughs Wellcome) Endoxan (Asta) TEM (Lederle), Triamelin (Hoechst) TEPA (Lederle) Thio-TEPA (Lederle) Bayer E 39 Bayer E 39 soluble Trenimon (Bayer) Sanamycin (Bayer) Myleran (Burroughs Wellcome)

Tabelle 2 : Fortsetzung

	Stoffe	Handelsformen und Hersteller
<u>B. Antimetaboliten</u>		
1. Folsäureantagonisten	4-Amino-pteroyl-glutaminsäure	Aminopterin (Lederle)
Verhindern die Überführung von Folsäure in Folsäure in Folsäure	4-Amino-10-methyl-pteroyl-glutaminsäure	Methotrexate (Lederle)
2. Purinkörperantagonisten	6-Mercaptopurin	Purinethol (Burroughs Wellcome)

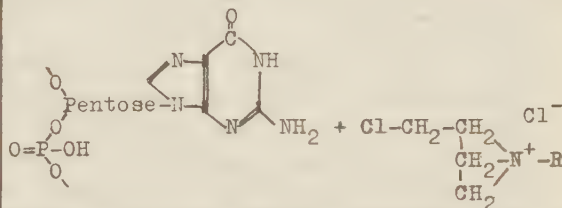
Tabelle 3 : Wirkungsmechanismus einer Stickstofflostverbindung

(A) Ausschnitt aus einer Nucleinsäurekette. In ihr wechseln Phosphorsäureradikale und Pentosen einander ab. An die Pentose jeweils eine Purin- (wie hier) oder Pyrimidinbase gebunden.

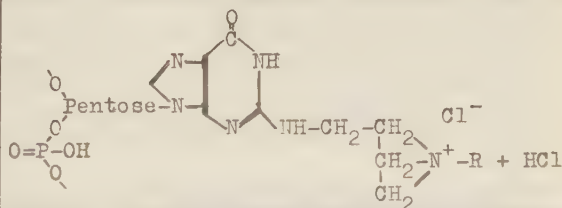


(B) Stickstofflost

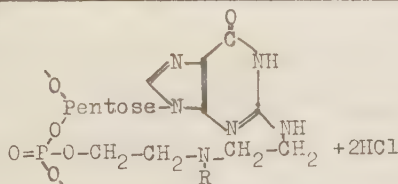
Im Stickstofflost findet eine intramolekulare Zyklisierung des einen Alkyls statt. Dadurch Bildung eines quaternären Ammons.



Zwischen Nukleinsäure und Stickstofflost tritt über die Aminogruppe am Purin und die nicht zyklisierte Alkylgruppe eine Bindung ein.



Die Zyklisierung im Stickstofflost wird aufgelöst. Die freiwerdende Alkylgruppe verbindet sich mit dem Phosphat. Die nunmehr entstehende Bindung führt zu Chromosomenbrüchen.



gentlich feststellbar. Zusammenfassend muss darum über die Wirkung der Cytostatica auf das hämatopoetische System gesagt werden, dass die toxischeren unter ihnen eine Panmyelophthie, die weniger toxischen zumindest eine Leukopenie herbeizuführen vermögen. - Verschiedentlich kommt es unter der Wirkung von Cytostatica zu Amenorrhoe und Störungen der Spermiogenese. Die Behandlung trächtiger Versuchstiere mit Myleran führt zur Sterilität der Nachkommenschaft (BOLLAG 1954). - Die durch Cytostatica verursachten Chromosomenalterationen können Ausgangspunkt maligner Entartung sein. Stickstofflost (z.B. Sinalost oder Dichloren) (GRIFFIN, BRENDT u. TATUM 1951) sowie TEM (HENDRY, HOMER, ROSE u. WALPOLE 1951) haben sich darum im Tierversuch als cancerogen erwiesen. Andere Cytostatica üben einen Auslöseeffekt für die Neoplasmenentstehung aus, obwohl sie selbst nicht cancerogen wirken. Mit solchen Präparaten (Urethan, Leukeran, Derivate des Myleran) vorbehandelte Versuchstiere weisen unter der Wirkung von Krotanol eine deutlich höhere Tumorrates auf als die unbehandelten Kontrolltiere (SALAMAN u. ROE 1953, 1956, ROE u. SALAMAN 1954, 1955, ROE 1957). Urethan entfaltet zwar bei Meerschweinchen und Hühnern keine cancerogene Wirkung (BUTENANDT u. DANNENBERG 1956). Bei Mäusen und Ratten erzeugt es jedoch Lungentumoren (NETTLESHIP, HENSHAW u. MEYER 1943).

Das im Rahmen der vorliegenden Untersuchung besonders interessierende Endoxan soll bei ausgeprägter cytostatischer Wirkung nur relativ geringe allgemeintoxische Eigenschaften aufweisen. Vielleicht beruht dies darauf, dass das Präparat in einer inaktiven "Transportform" in den Körper eingeführt wird. Nach ARNOLD u. BOURSEAUX (1958) liegt die Annahme nahe, dass ihre Überführung in eine cytostatische "Wirkform" in einer Krebszelle wesentlich rascher erfolge als in der normalen Zelle. Wird beim Ascites-Sarkom der Ratte die d_{50} Endoxan verabreicht, so beträgt die Wahrscheinlichkeit eines leukotoxischen Effektes nur 0,005 %. Beim Stickstofflost beläuft sie sich dagegen auf 3 % (BROCK 1958). Kommt es unter der Endoxan-Therapie zum Leukocytenabfall, so erholt sich die Leukocytenzahl schneller als nach einer Äthylennitrobenzochinon-Behandlung (BROCK u. HOHORST 1960). Klinische Erfahrungen scheinen damit übereinzustimmen. Immerhin spielt die individuelle Disposition des Patienten eine Rolle. So kann es auch im Rahmen allgemein als ungefährlich geltender Dosen zu höhergradigen Leukopenien kommen. Verschlechterungen des roten Blutbildes oder Thrombopenien werden kaum beobachtet. Als häufigste Nebenwirkung ist eine Alopezie feststellbar. Sie scheint jedoch auf keiner irreversiblen Schädigung des Haarwuchses zu beruhen. Einem Bericht von GROSS u. WULF (1959) zufolge mussten von 152 Endoxan-Kuren maligner Tumoren 6 % wegen Unverträglichkeit abgebrochen werden.

Bei Hauterkrankungen verschiedenster Art sind Cytostatica mit unterschiedlichem Erfolg angewandt worden. Eine Übersicht geben KREBS u. LANDES (1963).

IV. Die cytostatische Therapie von Erkrankungen mit Befall des RHS der Haut

Bei den Erkrankungen mit Befall des RHS der Haut sind eine Reihe von Cytostatica angewandt worden. Einen Überblick über die Behandlungsergebnisse bei der Mykosis fungoides gibt Tabelle 4. Bei den meisten darin aufgeführten Fällen handelt es sich um Patienten im mykotischen Stadium. Als "zeitweilig wesentlich gebessert" wird der Zustand der Kranken gewertet, bei denen zumindest für die Zeit von zwei Monaten eine Besserung bewirkt werden konnte. Die Zahl der Fälle, die auf die cytostatische Therapie überhaupt ansprach, liegt etwas höher. Bei den nur flüchtig beeinflussten Krankheitsbildern von Mykosis fungoides

Tabelle 4 : Die Behandlung der Mykosis fungoides mit Cytostatica

Cytostaticum	Autoren	Fälle	Zeitweilig wesentlich gebessert	Nicht wesentlich gebessert
Demecolcin	COTTINI u. RANDAZZO (1955)	1	1	-
Urethan	JADASSOHN (1948)	1	1	-
	KENNEDY c.soc. (1950)	9	4	5
	KOCH (1947/48)	2	2	-
	KORTING (1950)	1	1	-
	LANGER (1949)	1	-	1
	LEIDEL (1950)	2	-	2
	LÖHE (1949)	2	2	-
	POLEMANN (1952)	1	-	1
	REHAK (1948)	1	-	1
	SCHÄFER (1949)	1	-	1
	SCHÄFER (1950)	1	-	1
	SCHUERMANN u. BINDER (1949a)	5	4	1
	WOLFRAM (1950)	1	1	-
	WOLFRAM u. LINDEMAYR (1952)	3	2	1
		31	17	14
Stickstofflost	FRIEDLAND c.soc. (1948)	1	-	1
	GANDOLA (1949)	1	1	-
	GOLDBERG u. MASON (1949)	4	3	1
	GOLDMANN (1947)	3	-	3
	GRAUL u. HEITE (1950)	8	3	5
	HASSELMANN (1949)	1	1	-
	HENSTELL u. TOBER (1947)	1	1	-
	HENSTELL c.soc. (1947)	6	3	3
	JOHNE (1950)	1	-	1
	KIERLAND c.soc. (1947)	6	5	1
	LEIDEL (1950)	1	-	1
	MURPHY u. MONTGOMERY (1948)	1	-	1
	OSBORNE c.soc. (1947)	2	1	1
	PHILPOTT c.soc. (1947)	1	1	-
	POLEMANN (1952)	1	-	1
	POST u. LINCOLN (1948)	1	-	1
	REHAK (1948)	1	-	1
	SCHÄFER (1949)	1	1	-
	SCHÄFER (1950)	1	1	-
	SIPOS u. JACSO (1947)	3	3	-
	WEISS (1947)	1	1	-
		46	25	21
Endoxan	ABELE u. DOBSON (1960)	4	4	-
	ANDERS u. KEMP (1961)	1	-	1
	BERGSAGEL u. LEVIN (1960)	1	1	-
	FEUERSTEIN (1961)	1	1	-
	KORST (1960)	1	-	1
	REEVE (1961)	1	1	-
TEM	HERGER (1953)	1	-	1
	KALKOFF (1953)	1	-	1
	POLEMANN (1952)	2	-	2
TEPA	SYKES c.soc. (1953)	2	1	1

kommt es jedoch häufig nach Abklingen der cytostatischen Wirkung zu deutlichen Verschlechterungen. Fraglich erscheint dabei einerseits, ob es bei vorsichtig dosierter cytostatischer Dauertherapie ebenfalls zum baldigen Rezidiv gekommen wäre. Andererseits ist es möglich, dass die Dauer der Remission weniger vom cytostatischen Effekt als vom Ausbleiben akuter Schübe der Erkrankung abhängt. Allgemein ist festzustellen, dass röntgenrefraktär gewordene Fälle durch Cytostatica einer Therapie wieder zugänglich gemacht werden können. - BLOCK u. MURPHY (1948) sahen bei einer Stickstofflost-Therapie vor allem eine Degeneration von Granulocyten und Lymphocyten in den mykotischen Herden. Mykotische Zellen und Plasmazellen schienen dagegen weniger angegriffen zu sein. Zwar waren Verminderungen der Mitoserate und Mitosestillstände in verschiedenen Phasen zu beobachten. Ein eigentlich destruktiver Prozess liess sich bei den mykotischen Zellen jedoch nicht nachweisen. So konnte auch biotisches Material aus unter Stickstofflost-Therapie stehenden Effloreszenzen stets eindeutig als mykotisches Gewebe identifiziert werden. Vielleicht sind diese Befunde durch den Charakter des Stickstofflost als Ruherkerngift zu deuten. Solche Stoffe schädigen die Zelle nicht grobmorphologisch sichtbar, führen aber zum Untergang der Tochterzellen. Es müsste darum solange als normal imponierendes mykotisches Gewebe bestehen, bis sich seine letzten Zellen geteilt haben und in lebensuntüchtigen Tochtergebilden untergegangen sind. REHAK (1949) beobachtete unter einer Urethan-Therapie das Verschwinden fast sämtlicher Zellarten in den Hautinfiltraten. Eine Vermehrung war lediglich bei den reticulären Mykosiszellen festzustellen. In Mykosiszellen mit dunkel granuliertem Protoplasma werden von ihm Übergangsformen zwischen Plasma- und Mykosiszellen vermutet. - Kommt es nach einer durch Cytostatica herbeigeführten Remission zum Rezidiv, so erweist sich dieses der weiteren cytostatischen Therapie im allgemeinen schwerer zugänglich oder sogar refraktär. Immerhin kann auch wie von GOLDBERG u. MASON (1949) ein Fall beobachtet werden, bei dem es nach der ersten Stickstofflost-Kur für 6, nach der zweiten für 8 und nach der dritten für 16 Wochen zur Remission kommt. Für welchen Zeitraum die durch cytostatische Behandlung bewirkte Remission andauert, lässt sich nicht vorherbestimmen. GOLDBERG u. MASON (1949) sprechen beim Stickstofflost von einer Besserung im Durchschnitt für 3-5 Monate. Erheblich längere Zeiträume auf der einen und Therapieversager auf der anderen Seite sind beobachtet worden. Die tatsächliche Wirkung eines Cytostaticums ist schon darum schwer einzuschätzen, weil es bei der Mykosis fungoides spontane temporäre Remissionen gibt. POLEMANN (1952) führt deshalb auch die Besserung bei einem seiner Fälle auf ein solches Geschehen zurück. - Ein Vergleich der Wirksamkeit von Stickstofflost und Urethan zeigt beide Präparate etwa als gleichwertig. Der Effekt des Stickstofflost muss allerdings mit sehr viel schwereren Nebenwirkungen als der des Urethan erkaufte werden. MUSGER (1959) stellt deshalb fest, man sei von der Verwendung des Stickstofflost abgekommen, weil seiner nur unsicheren therapeutischen Wirkung bedrohliche Nebenwirkungen gegenüberstehen. - Die bisher über Behandlungen mit Endoxan vorliegenden Berichte sind mit den Ergebnissen bei anderen Präparaten nur schwer vergleichbar. In ihnen überwiegen Fälle im prämykotischen Stadium. ABELE u. DOBSON (1960) verabreichten an ihre sämtlich erst ins prämykotische Stadium eingetretenen Patienten Cytoxan (= Endoxan) zunächst in täglichen Dosen von 200mg 2-3 Wochen lang intravenös. Danach erhielten die Kranken zwischen 400 und 700mg variierende wöchentliche Gaben. Einer von ihnen war zum Zeitpunkt der Abfassung des Berichtes ein Jahr lang mit insgesamt 25g Cytoxan behandelt worden. Er zeigte keine klinischen Krankheitserscheinungen sowie keine Blutbilddepression. Bei gewissen Fällen scheint also eine Dauertherapie mit Endoxan

zur Erhaltung des erzielten therapeutischen Effekts möglich zu sein. Bei dem Fall von ANDERS u. KEMP (1961) bildeten sich zwar die Hauterscheinungen zurück. Dafür traten aber Knochenmarksversagen und Septikämie ein, sodass es zwei Wochen nach Behandlungsbeginn zum Tode des Patienten kam. Der von FEUERSTEIN (1961) behandelte Fall befand sich im Stadium infiltrativum. Die Behandlung mit Endoxan wurde bei der Berichtabgabe seit 4 Monaten mit gutem Erfolg durchgeführt. Die durch intravenöse Gaben eingeleitete Besserung konnte mit peroralen Gaben erhalten werden. Nähere Angaben über das Stadium der Erkrankung sowie den Verlauf der Behandlung sind aus den Berichten über die Fälle von BERGSAGEL u. LEVIN (1960) und KORST (1960) sowie der Arbeit von REEVE nicht zu entnehmen.

Eine Auswertung der Mitteilungen über die cytostatische Therapie weiterer Erkrankungen mit Befall des RHS der Haut stößt auf verschiedene Schwierigkeiten. Erstens stehen - wie bei den Fällen von Retothelsarkom, visceraler Reticulose und Lymphogranulomatose - meist internistische Symptome im Vordergrund. Eine Besprechung im vorliegenden Rahmen erscheint darum wenig sinnvoll. Zweitens konnten bisher bei den in Frage stehenden Leiden mit Cytostatica kaum eindrucksvolle Heilerfolge erzielt werden. Die Zahl der Berichte über cytostatische Behandlungen ist dementsprechend klein. Meist gilt hier die Bestrahlungstherapie als Therapie der Wahl.

Beobachtungen über die Anwendung von Urethan bei Fällen von Reticulose i.e.S. liegen von KLÜKEN u. PREU (1952) sowie NEUHOLD u. WOLFRAM (1952) vor. Bei dem Patienten von KLÜKEN u. PREU konnte durch die Urethantherapie zunächst ein Auftreten neuer Herde unterbunden werden. Später erwies sich das Präparat jedoch als wirkungslos und es kam zum Exitus des Patienten. Auch bei den von NEUHOLD u. WOLFRAM als Reticulohistiocytose angesprochenen Fällen, von denen 3 mit Urethan behandelt wurden, zeigte sich keine wesentliche Besserung. Bei einem Patienten mit "reiner Reticulose" konnte nach dem Bericht von TRITSCH u. KIESSLING (1958) weder durch TEM noch durch Colcemid eine Besserung herbeigeführt werden. GOLDBERG u. MASON (1949) behandelten einen Fall von ABT-LETTERER-SIWEscher Erkrankung mit Stickstofflost. Zu einer Besserung kam es dadurch nicht.

Bereits bei der Erstbeschreibung der sog. Reticulosarkomatose hatte GOTTRON (1951) erwähnt, dass das Leiden durch Urethan beeinflussbar sei. FUNK u. KRÜBER (1957) bewirkten bei einem Fall mit Sanamycin eine rapide Rückbildung der Hauterscheinungen. TELLER (1959) wandte ebenfalls Sanamycin an. Vier Monate nach der ersten erfolgreichen Kur kam es bei seinem Patienten zum ausgedehnten Rezidiv. Auch die zweite Kur hatte einen eindrucksvollen Heilerfolg. Jedoch begann sich bereits nach einem weiteren Monat ein neues Rezidiv abzuzeichnen.

Tabelle 5 : Die Behandlung des Retothelsarkoms mit Endoxan

	Fälle	gebessert	nicht gebessert
Literaturübersichten			
ASTA-Werke AG. (1960)	28	23	5
DICK u. PHILLIPS (1961)	35	26	9
HÖST, MOLIN u. NISSEN-MEYER (1961)	85	64	21
Einzelveröffentlichungen			
ANDERS u. KEMP (1961)	4	2	2
DICK u. PHILLIPS (1961)	3	2	1
HAAS (1960, 1961)	8	7	1
HÖST u. NISSEN-MEYER (1961)	18	12	6
KÜHBÖCK, REIMER u. STOIBER (1961)	6	6	-
MOLIN (1961)	2	1	1

Beim Retothelsarkom liegen zahlreiche Berichte über die Anwendung von Endoxan vor. Da bei diesen Berichten dermatologische Gesichtspunkte im Hintergrund stehen, soll hier in Form der Tabelle 5 nur eine kurze Übersicht gegeben werden. Was in ihr als "gebessert" gewertet wird, scheint im einzelnen sehr unterschiedlich zu sein. - TEM wurde beispielsweise von BJERRE-HANSEN u. BICHEL (1951), Sanamycin von KNOTH (1958a) angewandt. -

Die Ergebnisse, von denen im Folgenden zu berichten ist, wurden an der Universitäts-Hautklinik in Frankfurt/Main gewonnen. Der Auffassung von GANS u. STEIGLEDER (1956, 1957) folgend werden Fälle von Reticulose i.e.S. als Reticulosarkomatose angesprochen. Erfahrungen in der Behandlung von Reticulosarkomatosen im Sinne der sog. Reticulosarkomatose. GOTTRON konnten nicht gesammelt werden. Einzelne der nachfolgend referierten Fälle (8, 9, 10) sind unter dem klinischen Bild einer Mykosis fungoides verlaufen, erwiesen sich jedoch histologisch und/oder autopsisch als Reticulosarkomatose. Sie werden als "Reticulosarkomatose unter dem klinischen Bild einer Mykosis fungoides" bezeichnet. Angaben über Dosierungen werden nur für das im Mittelpunkt der Untersuchung stehende Endoxan gemacht. Soweit sie nicht mit Endoxan kombiniert angewandt wurden, bleiben sonstige therapeutische Massnahmen weitgehend unberücksichtigt. Weitere Mitteilungen über Fall 8 finden sich bei STEIGLEDER u. HUNSCHA (1958) sowie STEIGLEDER u. LAUCKNER (1959) (dort jeweils Fall 3).

Fall 1: Sh., E.; ♀; 62J. Mykosis fungoides im praemykotischen Stadium? Parapsoriasis en plaques dissiminé BROCC? Klinikaufenthalt 9.2.1960-3.5.1960. Anamnese: Im November 1959 "Ausschlag" zunächst an den Beinen. Trotz Salbenbehandlung Ausdehnung auf Stamm und Arme. Kein Juckreiz. Makroskopischer Befund: Befallen sind Unterarme, Unterbauch, Gesäss und Beine. Es finden sich flächenhafte, teils münzengrosse, teils zu grösseren Bezirken konfluierende Hautareale von runder bis polycyklischer Form und scharfrandiger Begrenzung. Sie sind hautplan und von gelblich-roter bis livid-dunkelroter Farbe. Im Zentrum der grösseren Herde unscharf begrenzte Aufhellung. Mikroskopischer Befund (OA. Dr. WALTHER): Relativ uncharakteristisches Bild, am besten mit einer Parapsoriasis en plaques dissiminé BROCC zu vereinigen. In der oberen Cutis um die Gefässe lymphoreticuläres Infiltrat ohne Eosinophile. Behandlung und Verlauf: Zunächst mit indifferenten Behandlung kein Erfolg. Später Endoxan i.v., insgesamt 4700mg (5 x 100mg, 21 x 200mg). Lokal Ugt. molle. Bereits nach 500mg Endoxan begannen die Herde abzublassen. Infiltration der Herde, die seit der Klinikaufnahme aufgetreten ist, bildet sich deutlich zurück. Epikrise: Bei einer 62jährigen Patientin besteht eine Erkrankung, bei welcher differentialdiagnostisch an das Frühstadium einer Mykosis fungoides und an eine Parapsoriasis en plaques dissiminé BROCC zu denken ist. Unter intravenöser Behandlung mit Endoxan (4,7g) kam es zur deutlichen Besserung des krankhaften Hautbefundes. Nebenwirkungen des Präparates konnten nicht beobachtet werden.

Fall 2: Ph., F.; ♀; 51J.; Mykosis fungoides im Stadium infiltrativum Klinikaufenthalt 12.4.1961-27.7.1961. Anamnese: Seit 10 Jahren Flecken an Stamm und Extremitäten, die langsam grösser werden, dann spontan zurückgehen, um erneut wieder aufzutreten. Manchmal Schuppung und Juckreiz. Makroskopischer Befund: Befallen sind Stamm und Extremitäten mit markstück- bis handflächengrossen, meist scharf begrenzten, rundlichen, meist hautplanen, z.T. aber auch infiltrierten Herden, die bräunlich bis rötlich gefärbt und zentral z.T. blässer sind. Daneben über den ganzen Körper verstreut kleine, schwach bräunliche Flecke von 2-3mm Durchmesser und mit schwacher Schuppung. Mik-

roskopischer Befund (OA.Dr.WALTHER) : Mykosis fungoides im Stadium infiltrativum. Behandlung und Verlauf : Zunächst werden einige Herde lokal mit TEM, Trenimon und Endoxan behandelt. Die mit TEM gepinselten Herde werden etwas heller. Trenimon und Endoxan zunächst ohne lokale Wirkung. Danach erfolgreiche i.v.-Behandlung mit Trenimon sowie mit Urbason und Neoteben. Die linke Körperhälfte wird mit Endoxan gepinselt und erscheint gegenüber der rechten bald gebessert. Epikrise : Bei einer 51jährigen Patientin besteht eine Mykosis fungoides im Stadium infiltrativum. Eine erste lokale Endoxan-Kur war sine effectu. Eine zweite brachte dagegen Besserung.

Fall 3 : Ha., A.; ♀ ; 53J.; Mykosis fungoides im Stadium infiltrativum

Klinikaufenthalt 26.6.1961-28.7.1961. Anamnese : Anfang 1958 Juckreiz am ganzen Rücken. Ende 1958 rötlich-bräunliche Flecke, zuerst am li. Auge und an der re.Kinnseite, dann in den Achselhöhlen, am Rücken, auf der Brust und an den Armen. Klinikaufenthalt im März 1959 an der hiesigen Klinik. Röntgenbestrahlung, die ambulant fortgesetzt wird und Besserung bringt. Ambulant aufgenommene Behandlung mit Endoxan muss wegen Unverträglichkeit abgebrochen werden. Während der Endoxan-Behandlung auch Appetitlosigkeit. Makroskopischer Befund : Befallen sind Gesicht, Stamm und Extremitäten. In dichter Aussaat bis handteller-grosse, unregelmässig geformte, scharf begrenzte Krankheits-herde von gelblichbrauner bis rötlichbrauner Farbe und unterschiedlich intensiver Infiltration. Behandlung und Verlauf : Bei vergleichsweise mit Endoxan-Salbe, Ichthocortin und Ugt.molle behandelten Herden zeigt sich im Vergleich zu den anderen Präparaten kein günstigerer Effekt des Endoxans. Eine zweimalige Gabe von 200mg Endoxan iv. führt zu Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Brechreiz und grobschlä-gigem Tremor. Die Endoxan-Medikation muss darum abgebrochen werden. Epikrise : Eine 53jährige Patientin leidet an Mykosis fungoides im Stadium infiltrativum. An einem mit Endoxan-Salbe behandelten Krank-heitsherd konnte keine Besserung beobachtet werden. Der Versuch einer intravenösen Endoxan-Behandlung musste wegen Unverträglichkeit abge-brochen werden.

Fall 4 : Pr., R.; 71J.; ♀ ; Mykosis fungoides im Stadium infiltrativum

Klinikaufenthalt 4.8.1961-7.9.1961. Anamnese : 1958 zeitweilig ein leicht schmerzhafter, roter, schuppender Herd auf dem Rücken. Seit 1959 wegen Pruritus in hautfachärztlicher Behandlung. Etwa wöchent-lich Anfälle von fliegender Hitze. Danach Aufschliessen juckender, brennender, quaddelartiger Herde, die später abflachen und sich ver-schiedentlich auch spontan zurückbilden. Makroskopischer Befund : Be-fallen ist das gesamte Integument mit Ausnahme des Gesichtes. Es han-delt sich um multiple, frisch- bis bräunlichrote, teils scharf, teils unscharf begrenzte, feinlamellös schuppene Herde. Sie sind z.T.haut-plan, z.T.etwas infiltriert. Mikroskopischer Befund (OA.Prof.STEIGLE-DER) : Prämykose ? Behandlung und Verlauf : Zunächst 3 Tage Endoxan-Salbe. Muss wegen Übelkeit abgesetzt werden. Nach Karenzzeit von ein-nigen Tagen zunächst Gabe von 100mg Endoxan iv. Werden ohne subjekt-ive Beschwerden vertragen. Am nächsten Tage 200mg Endoxan iv. Danach Leukocytensturz auf 600. Unter stündlicher Kontrolle zeigt sich ein weiteres Absinken der Leukocyten auf Werte um 100. Dieser Wert bleibt für etwa 3 Tage bestehen. Haarausfall bis zu fast totaler Alopezie. Behandlung mit Frischbluttransfusionen und Steroidstoss unter Anti-biotica-Schutz. Am 6.Tag Besserung des Blutbildes, am 12. Normalisie-rung. Epikrise : Eine 71jährige Patientin leidet an Mykosis fungoides im Stadium infiltrativum. Endoxan-Salbe musste nach 3 Tagen wegen Un-verträglichkeit abgesetzt werden. 300mg Endoxan iv.führten zu lebens-bedrohlichem Leukocytenabfall und zu fast totaler Alopezie.

Fall 5: Gr., A.; ♀; 58J.; Mykosis fungoides partiell im Tumorstadium
Klinikaufenthalt 24.2.1961-22.3.1961. Anamnese: 1955 Jucken am ganzen Körper. Anfang 1956 schuppende Herde am Hals, später auch an Gesicht, Armen, Stamm und Oberschenkeln. 1957 stat. Behandlung an der hiesigen Klinik. An der li. Wange damals ein infiltrierte Herd, die übrigen Herde nicht infiltriert. Später ambulant Bestrahlungsbehandlung. Makroskopischer Befund: Befallen sind Gesicht, Hals, Arme und Beine. An der re. Wange ein mykosidischer Tumor. Sonst schmutziggelbe, bis handflächengrosse, unregelmässig geformte, scharf begrenzte, mässig bis stark infiltrierte Herde, die z.T. konfluieren. Mikroskopischer Befund (OA. Dr. WALTHER): Probeexcision aus Tumor an der Wange zeigt einen mykosiden Infiltraten entsprechenden Aufbau. Behandlung und Verlauf: 3700mg Endoxan iv. (1 x 100mg, 18 x 200mg). Leukocyten vor Behandlung 5100, am Schluss der Behandlung 3000. Keine wesentliche Besserung der Hautherde. Tumor an der Wange kann nur durch Röntgenbestrahlung zum Einschmelzen gebracht werden. Epikrise: Eine 58-jährige Patientin leidet an einer partiell ins Tumorstadium eingetretenen Mykosis fungoides. Die Behandlung mit 3700mg Endoxan iv. brachte keine deutliche Besserung. Insbesondere konnte ein mykosidischer Tumor erst durch Röntgenbestrahlung erfolgreich behandelt werden.

Fall 6: Nh., J.; ♀; 57J.; Mykosis fungoides partiell im Tumorstadium
Klinikaufenthalt 3.1.1961-28.2.1961. Anamnese: 1940 leicht schuppender, nicht juckender Herd am re. Arm. Später gyrierte, oft zentral abheilende Herde an Stamm und Extremitäten. März/April 1958 stat. Behandlung an der hiesigen Klinik. An Stamm und Extremitäten damals linsenförmige bis handflächengrosse, flächige, z.T. infiltrierte, gerötete Herde, die z.T. zentral normale Haut zeigen und feinlamellös schuppen. 1958 Röntgenbestrahlungen, die angeblich keine Besserung brachten. 1960 am ganzen Körper neue Herde. Ende 1960 an 3. u. 4. Zehe li. tumoröse Veränderungen. Makroskopischer Befund: Befallen sind Kopf, Stamm und Extremitäten mit scharf begrenzten, teils gyrierten, runden bis polyzyklischen, linsenförmigen bis doppelhandflächengrossen Herden, die meist gering infiltriert und gelblich-rot bis bläulich-rot verfärbt sind; z.T. fein-, z.T. groblamellöse Schuppung. An 3. u. 4. Zehe li. mykosidischer Tumor. Mikroskopischer Befund (OA. Dr. WALTHER): Mykosis fungoides partiell im Tumorstadium. Behandlung und Verlauf: Endoxan 9400mg iv. (47 x 200mg). Leukocyten nicht unter 2000. Hautveränderungen bessern sich wesentlich, doch müssen zur Einschmelzung des mykosidischen Tumors am li. Fuss und der grösseren infiltrierten Herde Röntgenbestrahlungen vorgenommen werden. Lokalbehandlung mit Ugt. melle, temporär an superinfizierten Herden auch mit Aureomycin. Lokale Behandlung einiger Herde mit Endoxan. Nach Entlassung aus stat. Behandlung werden die Hautveränderungen zunächst weiter flacher. Später zunehmende Ulzeration des li. Vorderfusses in der Gegend des mykosidischen Tumors. Im April 1961 zeigen sich generalisiert flächenhafte, unregelmässig geformte, am Rande erhabene Herde von livid-roter Verfärbung, welche zentral meist aufgehellt sind. Am li. Vorderfuss handtellergrosse Nekrose. Bestrahlte Herde abgeheilt. Mit Endoxan lokal behandelte Herde deutlich gebessert gegenüber der unbehandelten Umgebung. Alopezie. Epikrise: Eine 57-jährige Patientin leidet an einer Mykosis fungoides, die teilweise ins Tumorstadium eingetreten ist. Endoxan wurde in einer Gesamtmenge von 9400mg iv. verabreicht. Ein mykosidischer Tumor und ein stärker infiltrierter Herd konnten dadurch nicht beeinflusst werden. An den übrigen Krankheitsherden zeigte sich eine Besserung. Endoxan-Salbe hatte einen günstigen Einfluss. Als Nebenwirkung des Präparates kam eine Alopezie zur Beobachtung.

Fall 7: Mr., L.; ♀; 75J.; Mykosis fungoides im Tumorstadium

Klinikaufenthalt 5.3.1961-14.4.1961. Anamnese: 1958 wurde erstmals ein flächenhafter, juckender Herd an der re. Schulter bemerkt. Makroskopischer Befund: Befallen sind Kopf, Stamm und Extremitäten. Es finden sich 6 etwa walnussgrosse, derbe, von der Unterlage abhebbare und leicht gerötete Tumoren. Die übrige Haut ist scheckig-schmutzig-bräunlich pigmentiert. Überall zahlreiche Kratzeffekte und weissliche Schuppung. In Axillen und Leistenbeugen geschwollene Lymphknoten. Mikroskopischer Befund (OA. Dr. WALTHER): Mykosis fungoides. Behandlung und Verlauf: Zunächst Endoxan 3300mg iv. (1 x 100mg, 16 x 200mg). Es treten neue Tumoren auf. Tumorrückgang durch Röntgenbestrahlungen. Später werden noch 19 x 100mg Endoxan peroral verabreicht. Ein Fortschreiten des Leidens kann dadurch nicht aufgehalten werden. Im Juli 1961 exitus letalis. Epikrise: Eine 75jährige Patientin litt an Mykosis fungoides im Tumorstadium. Die ersten Symptome der Krankheit sollen angeblich vor 3 Jahren aufgetreten sein. Es gelang nicht, mit intravenöser Gabe von 3,3g Endoxan die Hauttumoren zur Rückbildung zu bringen. Auch eine angeschlossene perorale Kur mit insgesamt 1,9g Endoxan brachte keine Besserung. In der Folgezeit erlag die Patientin ihrem Leiden.

Fall 8: Hs., K.; ♂; 57J.; Reticulosarkomatose unter dem klinischen Bild einer Mykosis fungoides

Klinikaufenthalt 5.12.1957-23.10.1958. Anamnese: 1918 bräunliche Verfärbungen an Stamm und Armen, die angeblich nicht grösser, dafür aber langsam dunkler werden. Seit 1945 Schuppung auf den Herden. 1954 Ulzeration eines Herdes auf der li. Brustseite. Stat. Behandlung an der hiesigen Klinik im Okt. 1955. Es finden sich damals multiple, flächenhafte, unregelmässig geformte, meist scharf begrenzte, z.T. infiltrierte Herde an Stamm und Extremitäten. Später auftretender pfleumengrosser Tumor an der li. Brustseite bildet sich auf Röntgenbestrahlungen zurück. 1957 weitere Verschlechterung des Hautbildes. Stat. Behandlung März-Juli 1957. Sanamycin ohne, Röntgenbestrahlung und Colcemid mit Erfolg. Später auf Pinselung mit Thorium-X-Lack keine Besserung. Decortin mit günstigem Effekt. Makroskopischer Befund: Befallen sind Kopf, Stamm und Extremitäten, am wenigsten dabei Gesicht, Hals, Hände und Füsse. Es handelt sich um Herde zwischen Hirsekorn- und Handtellergrösse. Grosse Herde rundlich oder polycyklisch geformt und nur am Rande erhaben, kleinere Herde insgesamt konsistenzvermehrte. Infiltrierte Bezirke schuppig und druckschmerzhaft. Farbe der Herde variiert zwischen schmutzig-blass-braun und blass-rot. Verschiedentlich schwärzlich-braune Krusten. - Leber auf 2 QF unter RB verbreitert. Behandlung und Verlauf: Aethylurethan-Behandlung muss wegen Unverträglichkeit abgebrochen werden. Mitomen wird subjektiv schlecht vertragen, bringt aber Rückbildung der meisten Herde. Nach Absetzen dieses Präparates treten generalisiert neue Herde auf. Darauf wird (Mai 1958) in Kombination mit Delphicort Endoxan iv. verabreicht. Nach 2800mg (28 x 100mg) hat sich der Hautbefund deutlich gebessert. Bald nach Absetzen des Präparates röten sich die zurückgebildeten Herde wieder und es treten neue Infiltrationen auf. Deshalb bei gleichzeitiger Weiterbehandlung mit Delphicort eine zweite Endoxan Kur (Juli/Aug. 1958). Insgesamt werden dabei 3700mg (37 x 100mg iv.) appliziert. Während sich einzelne Herde zurückbilden, schliessen an anderer Stelle neue auf. Subjektiv Besserung. Da sich nach Beendigung der zweiten Endoxan-Kur das Hautbild rasch verschlechtert, wird eine dritte Kur angeschlossen (Sept./Okt. 1958). Diesmal werden 4100mg (41 x 100mg) verabreicht. Die Hauterscheinungen bessern sich langsam aber stetig. Neue Herde treten kaum noch auf. Die Haut ist zuletzt überall glatt, an den Stellen der zurückgebildeten Herde bräunlich-livide verfärbt. Allerdings immer noch einzelne scharf begrenzte, infiltrierte Rötun-

gen, die mit Krusten bedeckt sind. Über dem Kreuzbein ein grösserer Herd. Das Blutbild zeigt während der Endoxan-Kuren keine stärkeren Depressionen : Leukocytenwerte zu Beginn der 1.Kur um 8000, steigen während der Behandlung auf um 10 000 an. Ausgangswert der Leukocyten bei der 2.Kur 11 200; wird nach vorübergehendem Abfall auf 6500 spontan wieder erreicht. 3.Kur beginnt bei Leukocytenbestand von 13 600, nach 2000mg Endoxan 4600, später ohne besondere Massnahmen bei Werten um 8000.

Klinikaufenthalt 3.11.1958-14.5.1959. Zwischenanamnese : Trotz ambulanter Behandlung mit Endoxan und Delphicort verschlechterte sich das Hautbild rasch. Bereits 2 Wochen nach der letzten Entlassung aus stat.Behandlung ist erneute Aufnahme erforderlich. Makroskopischer Befund : Über dem Kreuzbein etwa handtellergrösser, geröteter, teils ulzerierter Hautbezirk. An den Extremitäten multiple Infiltrate von Linsen- bis Erbsengrösse. Behandlung und Verlauf : In Verbindung mit Delphicort wird Endoxan iv. gegeben, insgesamt 9900mg (73 x 100mg, 13 x 200mg). Bei täglicher Applikation von 100mg halten sich die Leukocyten bei Werten um 8000. Der Versuch, die Tagesdosis auf 200mg herauszusetzen, bringt raschen Leukocytenabfall auf 2900. Kann durch kurzes Absetzen des Präparates rückgängig gemacht werden. Unter der Behandlung kommt es zu langsamer, zeitweiliger und stets nur unvollkommener Rückbildung der Hauterscheinungen. Der Patient kommt unter zunehmendem allgemeinem Verfall schliesslich ad exitum. Bei der Autopsie (Senckenbergisches Pathologisches Institut/Priv.Doctor.Dr.LENNERT) kein Befund zu ermitteln, der als unmittelbare Todesursache angesehen werden müsste. Epikrise : Bei einem zuletzt 60jährigen Patienten bestand eine Reticulosarkomatose unter dem klinischen Bild einer Mykosis fungoides. Die ersten Hauterscheinungen waren im 20.Lebensjahr beobachtet worden. Sie bestanden in bräunlichen Flecken, die keine Beschwerden machten. Im 56.Lebensjahr traten multiple infiltrierte Herde auf. Sie vermehrten sich in der Folgezeit. Zunächst wurde erfolgreich mit Röntgenbestrahlung behandelt. Später kamen verschiedene Cytostatica (Sanamycin, Colcemid, Aethylurethan, Mitomen, Endoxan) zur Anwendung. Endoxan wurde in Kombination mit Delphicort in 4 Kuren (2800mg, 3700mg, 4100mg, 9900mg) und Tagesdosen von meist 100mg verabreicht. Die durch Endoxan erzielte Besserung führte nie zu Symptombefreiheit des Krankheitsbildes. Sie hielt auch stets nur für die Dauer der Kur an. Bei relativ hohen Leukocytenausgangswerten trat unter Tagesdosen von 100mg Endoxan keine stärkere Leukocytendepression ein. Mehrere Tagesdosen von 200mg führten zu stärkerer Leukocytenverminderung. Die cytostatische Therapie vermochte nicht, die Progredienz des Leidens aufzuhalten. Der Patient kam schliesslich ad exitum. Die Autopsie ergab keinen als unmittelbare Todesursache ansprechbaren Befund.

Fall 9 : Wl.,K.; ♀; 46J.; Reticulosarkomatose unter dem klinischen Bild einer Mykosis fungoides

Klinikaufenthalt 2.1.1961-28.2.1961. Anamnese : 1945 je ein markstückgrosser, erythematöser, stark juckender Herd an li.Hüfte und re. Oberschenkel. Im Laufe der Zeit Zunahme der Herde an Anzahl und Grösse. Jan./Feb.1953 stat.Behandlung an hiesiger Klinik. Damals multiple pfennig- bis doppelhandflächengrosse, unregelmässig geformte, flächige Herde, z.T. stärker infiltriert, z.T. schuppig. Diagnose Mykosis fungoides wird histologisch bestätigt. Behandlung mit Bucky-Bestrahlungen. Weitere ambulant durchgeführte Bestrahlungsbehandlungen 1953, 1954, 1955, 1957, 1959, 1960. Danach stets temporäre Remission. Makroskopischer Befund : Befallen sind Kopf, Hals und rumpfnähe Extremitätenanteile. Grossflächige, unregelmässig geformte, scharf begrenzte, teils infiltrierte, teils knotig-tumoröse Herde mit schuppiger Oberfläche und von roter bis blauröter Farbe. Innerhalb der Herde ge-

gelegentlich Inseln von normaler Haut. Mikroskopischer Befund (OA.Dr. WALTHER) : Mykosis fungoides partiell im Tumorstadium. Behandlung und Verlauf : Endoxan iv., insgesamt 9800mg (49 x 200mg). Leukozytenabfall auf 1900 bei 9000mg Endoxan geht nach Absetzen des Präparates für nur 2 Tage zurück. Es gelingt nicht, die Tumoren durch Endoxan zum Einschmelzen zu bringen. Röntgenbestrahlungen haben Erfolg. Lokalbehandlung mit Ugt.molle und Hydrocortison-Salben. Nach der Entlassung aus stat.Behandlung fühlt sich die Patientin zunächst recht wohl. Bereits im März 1961 jedoch neue Knoten, die in der Folgezeit schubweise zunehmen. 19.10.1961 exitus letalis. Die Autopsie (Senckenbergisches Pathologisches Institut/Dr.HÜBNER,Dr.WALTHER) ergibt die Diagnose Reticulosarkomatose unter dem klinischen Bild der Mykosis fungoides. Zahlreiche reticulosarkomatöse Herde in Lymphknoten, 3.Rippe, M.psoas und Herzmuskulatur. Epikrise : Bei einer zuletzt 46jährigen Patientin bestand ein Krankheitsbild, das sich bei der Obduktion als Reticulosarkomatose unter dem klinischen Bilde einer Mykosis fungoides erwies. Eine Endoxan-Kur, bei der 9800mg des Präparates iv.in Tagesgaben von 200mg appliziert wurden, konnte keine Tumoreinschmelzung bewirken. Ein unter der Kur aufgetretener Leukozytenabfall ging nach Absetzen des Präparates für 2 Tage spontan zurück.

Fall 10 : Rr.,K.; ♂; 64J.; Reticulosarkomatose unter dem klinischen ===== Bild einer Mykosis fungoides

Klinikaufenthalt 17.4.1958-23.5.1958. Anamnese : 1948 erstmals stark juckende, blassrote bis bräunliche Flecken an Gesicht und Stamm.Erste stat.Behandlung an der hiesigen Klinik im Frühjahr 1951. Nach dem klinischen Bild war an eine Mykosis fungoides im Initialstadium zu denken. Ab August 1951 mehrere Äthylurethan-Kuren ohne wesentlichen Erfolg. Besserung durch Röntgenbestrahlungen. Juli/Aug.1952 erneut stat. Behandlung. Befallen damals Gesicht, Stamm und Extremitäten mit pfennig- bis markstückgrossen, scharf oder unscharf begrenzten, blau-braun-rötlich verfärbten, teils tuberösen, teils wenig erhabenen Hautinfiltraten, die z.T.einen wallartigen Rand aufweisen und z.T.konfluieren. Histologische Untersuchung führt zur Diagnose Mykosis fungoides. Behandlung mit Azethylcholin und Röntgenbestrahlung. Nächste stat.Behandlung im Mai 1955 wegen Zunahme der Krankheitsherde und verstärkten Juckreizes. Sanamycin und Röntgenbestrahlung. Apr.-Juli 1956 erneut stat.Behandlung. Bild der Mykosis fungoides im Stadium infiltrativum. Durch Decortin gebessert. Weitere stat.Aufnahmen Sept./Okt.1956 und Apr./Mai 1957. Histologisches Bild führt zum Verdacht auf Reticulosarkomatose oder Lymphogranulomatose PALTAUF-STERNBERG. Behandlung mit Decortin und Sanamycin. Makroskopischer Befund : Befallen sind Kopf, Stamm und Extremitäten mit flächenhaften, scharf oder unscharf begrenzten, unregelmässig geformten, z.T. deutlich infiltrierten, rötlichen Herden. Daneben punktförmige überkrustete Exkorationen. Starker Juckreiz. Behandlung und Verlauf : 2100mg.Endoxan iv. (21 x 100mg), daneben Delphicort. Es kommt zu Abblassung der Herde und Nachlassen des Juckreizes. Zuletzt noch vereinzelte, mässig gerötete Herde am Stamm.

Klinikaufenthalt 23.3.1959-25.4.1959. Zwischenanamnese : Seit der Entlassung aus stat.Behandlung ambulant Delphicort. Zuletzt wieder deutliche Verschlechterung des Hautbildes. Makroskopischer Befund : Befallen sind Kopf, Stamm und Extremitäten mit flächenhaften Rötungen von scharfer oder unscharfer Begrenzung und unregelmässiger Form. Stellenweise Schuppung, stellenweise deutliche Infiltration. Bild der Mykosis fungoides im Stadium infiltrativum. Behandlung und Verlauf : Behandlung zunächst mit 600mg Endoxan peros (6 x 100mg). Dann Übergang auf intramuskuläre Injektionen : 2500mg (25 x 100mg). Dazu Decortin. Behandlung führt zu Abflachung und Abblassung der Herde und zum Nachlassen des Juckreizes. Blutbild unauffällig.

Klinikaufenthalt 2.11.1959-22.12.1959. Zwischenanamnese: Seit der Entlassung aus stat.Behandlung Endoxan peroral. Das Präparat konnte eine allmähliche Verschlechterung des Hautbildes nicht verhindern. Makroskopischer Befund: Befallen ist das gesamte Integument. Es finden sich landkartenartige, flächenhafte, gerötete, scharf begrenzte, stellenweise leicht schuppende und teilweise infiltrierte Herde. Behandlung und Verlauf: 3900mg Endoxan (39 x 100mg) zunächst iv., dann wegen schlechter Venenverhältnisse im. Daneben Delphicort unter Supracillinschutz. Keine Blutbilddepression. Das Hautbild erscheint zuletzt wesentlich gebessert.

Klinikaufenthalt 21.6.1960-14.10.1961. Zwischenanamnese: Nach der letzten Entlassung aus stat.Behandlung Röntgenbestrahlungen im Gesicht. Makroskopischer Befund: Befallen ist das gesamte Integument. Es finden sich erythematöse, landkartenartige, bis handtellergrösse, groblamellös schuppende, scharf begrenzte Herde, die z.T.stark infiltriert sind. Behandlung und Verlauf: Zunächst Röntgenbestrahlung. Darauf Besserung des Hautbildes. Dann bei erneuter Verschlechterung 4200mg Endoxan iv. (42 x 100mg). Dazu Delphicort und Supracillin. Eine überzeugende Besserung kann nicht herbeigeführt werden. Wegen einer zwischenzeitlich exazerbierten Lungentuberkulose vorübergehend Verlegung in die I.Med.Klinik (Prof.HOFF). Dort durchgeführte Endoxan-Behandlung (peroral) muss wegen Leukocytenabfalls auf Werte zwischen 1500 und 2000 abgebrochen werden. Lokale Behandlung mit Endoxan-Salbe bringt keine deutliche Besserung. Anfang 1962 ist erneut stat.Aufnahme erforderlich. Exitus letalis am 22.2.1962. Epikrise: Ein 64-jähriger Patient litt an einem Krankheitsbild, das als Reticulosarkomatose unter dem klinischen Bild einer Mykosis fungoides anzusprechen war. Die ersten Krankheitszeichen traten im Alter von 50 Jahren auf. Zwischen 1958 und 1961 wurden 5 Kuren mit Endoxan durchgeführt. Bei der ersten wurden 2100mg iv., bei der zweiten 3100mg po.und im., bei der dritten 3900mg iv.und im. und bei der vierten 4200mg iv.und po. in Einzeldosen von 100mg/die verabreicht. Dazu wurden jeweils Ster-oidpräparate gegeben. Die ersten drei Kuren führten zu vorübergehenden wesentlichen Besserungen des Hautbefundes. Bei der vierten Kur erwies sich Endoxan als weitgehend unwirksam. Eine im Anschluss daran vorgenommene Behandlung mit Endoxan-Salbe (Kur 5) führte zu keiner deutlichen Besserung. In der Folgezeit erlag der Patient seinem Leiden.

===== Fall 11: Sr.K.; ♀; 62J.; Reticulosarkomatose

Klinikaufenthalt 28.11.1960-15.12.1960. Anamnese: Im Jahre 1959 wurden einige kleine Flecken am re.Bein bemerkt. Sie vergrösserten sich allmählich. Später Auftreten auch am li.Bein. Makroskopischer Befund: Befallen sind hauptsächlich re.Oberschenkel und prox.Drittel des re. Unterschenkels. Daneben vereinzelte Effloreszenzen am li.Ober- und Unterschenkel. Es handelt sich um sagokorngrösse, follikuläre Infiltrate, die in meist unregelmässig geformten Bezirken von Fünfmark- bis Handflächengrösse zusammenstehen, teilweise jedoch auch einzeln auftreten. Bräunliches Kolorit. Mikroskopischer Befund (Oa.Dr.WALTHER): Reticulose. Behandlung und Verlauf: Endoxan 2600mg iv. (13 x 200mg). Nach 1200mg sind die Hauterscheinungen noch unbeeinflusst, am Ende der Kur deutlich zurückgebildet. Blutbild unauffällig, keine Unverträglichkeitszeichen. Epikrise: Bei einer 62jährigen Patientin besteht eine Reticulosarkomatose der Haut. Durch intravenöse Endoxan-Behandlung (2600mg) konnte eine deutliche Besserung erzielt werden.

===== Fall 12: Et.,E.; ♀; 65J.; Reticulosarkomatose

Klinikaufenthalt 9.1.1961-9.2.1961. Anamnese: Im Dez.1955 Auftreten eines sich langsam vergrössernden Knötchens an der li.Wange. Im Jan.

1956 je ein weiterer Knoten am re. und li. Unterschenkel. Bei stat. Aufnahme in hiesige Klinik zeigte sich an der li. Wange ein etwa linsengrosser, flacher, derber, rosa bis braun gefärbter Knoten. Am re. und li. Unterschenkel je ein weiteres linsengrosses, derbes, braunrotes Knötchen. Es wurde eine Excision der Knoten durchgeführt. Histologisch ergab sich bei dem Knötchen aus der Wange ein Bild, das an Lymphosarkom oder ungewöhnliches Lymphocytom denken liess. Die Knoten aus den Unterschenkeln erwiesen sich als Myxoedema circumscriptum papulosum. 1960 traten erneut papulöse Veränderungen auf, und zwar an Unterarm, re. Lende und am Bauch. Behandlung durch Excision oder Bestrahlung. Makroskopischer Befund: In der Lendengegend, an der li. Bauchseite, am li. Unterarm und am Rücken je ein bohnergrosser, glatter, mässig derber, rötlich glänzender Tumor, der stark jucken soll. Mikroskopischer Befund (OA. Dr. WALTHER): Reticulosarkomatose. Behandlung und Verlauf: Endoxan iv. 4600mg (8 x 100mg, 19 x 200mg). Nach 3600mg werden die Hauttumoren deutlich flacher und blässer. Der Therapieerfolg kann mit Tagesgaben von 100mg erhalten werden. Das Präparat wird gut vertragen. Lokal Euc.c.aqu. Epikrise: Bei einer 62-jährigen Patientin besteht eine Reticulosarkomatose. Unter intravenöser Endoxan-Behandlung (insgesamt 4,6g) zeigte sich eine deutliche Besserung des Krankheitsbildes.

Fall 13: Schr., M.; ♀; 56J.; Reticulosarkomatose

Klinkaufenthalt 19.4.1960-4.5.1960. Anamnese: Ende 1959 bemerkt die Patientin über Brust und Rücken zeitweise "flackende Flecken", die sich z.T. langsam vergrössern, z.T. von selbst zurückbilden. Makroskopischer Befund: An Brust und Rücken in weiter Streuung flach erhabene, ovaläre, derbe, livid-rötliche Knoten, die auf der Unterlage verschieblich sind. Auf der li. Stirnseite ein weiterer ca. linsengrosser Tumor. Mikroskopischer Befund (OA. Dr. WALTHER): Reticulose. Behandlung und Verlauf: Endoxan 2000mg iv. (6 x 100mg, 7 x 200mg). Die Tumoren bilden sich etwas zurück. Blutbild unauffällig, keine Unverträglichkeitszeichen. Stat. Behandlung gegen ärztlichen Rat abgebrochen. Epikrise: Bei einer 56-jährigen Patientin besteht eine Reticulosarkomatose. Das Krankheitsbild konnte durch Endoxan (2g) beeinflusst werden. Da die Kur vorzeitig abgebrochen wurde, ist ein sicheres Urteil über die Endoxan-Wirkung nicht möglich.

Fall 14: Dr., K.; ♀; 58J.; Reticulosarkomatose

Klinkaufenthalt 12.8.1959-21.10.1959. Anamnese: Seit 2 Mon. nichtschmerzhaftige Knoten am ganzen Körper. Müdigkeit, kein Appetit. Makroskopischer Befund: Befallen sind Kopf, Stamm und Extremitäten, besonders der Thorax ventral und dorsal. Es finden sich multiple, disseminierte, linsen- bis zehnfingernagelgrosse Tumoren, die flach erhaben, unscharf begrenzt, mit der Unterlage verachsen und livide gefärbt sind. Umgebende Haut o.B. Mikroskopischer Befund (Dr. KESCHNER): Erkrankung des reticulären Systems. Behandlung und Verlauf: Zunächst 1600mg Endoxan iv. (16 x 100mg), dann Uräsemie, Tumoren "lachen ab". Wegen eines Exanthems muss Endoxan für 10 Tage abgesetzt werden. Während dieser Zeit schiessen die Tumoren sofort wieder auf. Later folgen weitere 2100mg Endoxan (21 x 100mg) verabreicht werden. Die Tumoren bilden sich bereits nach der ersten 6 Injektionen deutlich zurück und zeigen keine Erhabenheit mehr. Besonders grosse Herde werden röntgenbestrahlt. Bei der Entlassung aus stat. Behandlung wird Endoxan abgesetzt. Bei einer Nachuntersuchung nach 2 Wochen zeigt sich ein neuer erbsengrosser Tumor am re. Unterschenkel, die übrigen Herde bleiben abgeflacht.

Klinkaufenthalt 2.12.1959-18.12.1959. Anamnese: Nach der Entlassung aus stat. Behandlung war ein provisorische Besserung mit un-

doxan und Urbason aufgenommen worden. Trotzdem im Nov. 1959 neue multiple Knoten. Makroskopischer Befund: Befallen sind besonders der dorsale Stamm und die unteren Extremitäten mit den oben beschriebenen Veränderungen. Behandlung und Verlauf: Endoxan 2200mg iv. (12 x 100mg, 5 x 200mg). Bereits nach 700mg Rückbildungserscheinungen an allen Knoten. Nach 1600mg nur noch vereinzelte Restknoten. Leukocyten bleiben bei Werten um 4000. Urbason wird weiter verabreicht.

Klinikaufenthalt 12.2.1960-18.5.1960. Zwischenanamnese: Seit der letzten Entlassung aus stat. Behandlung waren der Pat. 700mg Endoxan p.o. und 4 Tbl. Urbason/die verordnet worden. Es ist nicht zu ermitteln, ob Endoxan wegen auftretender Übelkeit und Schwindelgefühls regelmässig genommen wurde. Makroskopischer Befund: Generalisierter Befall der gesamten Körperoberfläche mit bis zu Kirschgrossen, livide verfärbten Knoten. Leber auf 2 QF unter RB verbreitert. Behandlung und Verlauf: Da zunächst Leukocytenwerte von 1800 bestehen, wird Blutkonserve infundiert. Weiterbehandlung mit Sanamyci. und Decortin unter Antibioticum-Schutz. Ein neuer Schub kam mit Röntgenbestrahlung in kleinen Dosen aufgefangen werden. Zur Bekämpfung weiterer aufschliessender Tumoren wird wieder Endoxan verabreicht. Nach 1700mg (17 x 100mg) iv. muss das Präparat wegen Leukocytenabfalls auf 1400, Schwindel, Übelkeit und Erbrechen abgesetzt werden. Auch sind während der Endoxan-Behandlung reichlich neue Tumoren aufgetreten. Erfolgreiche Weiterbehandlung mit Urbason.

Klinikaufenthalt 30.5.1960-19.6.1960. Zwischenanamnese: Eine Entlassung aus stat. Behandlung war nur für 2 Wochen möglich. In dieser Zeit sind neue grosse Tumoren aufgetreten, zudem starker Kopfschmerz, Gliederschmerzen und Parästhesien. Makroskopischer Befund: An den Unterschenkeln je zwei halbwalnussgrosse derbe Knoten von blaubrauner Farbe. Weitere Tumoren im Gesicht und am Bauch. Trigeminus I und II druckschmerzhaft, RPR li. lebhafter als re., Stauungspapille. Behandlung und Verlauf: Endoxan 800mg iv. (4 x 200mg). Das Präparat muss wegen des schlechten AZ der Pat. abgesetzt werden, zumal die Leukocyten auf 2100 abgefallen sind. Nach Anfällen von tiefer Bewusstlosigkeit kommt die Pat. schliesslich ad exitum. Epikrise: Bei einer zuletzt 59jährigen Patientin bestand eine Reticulosarkomatose. Sie äusserte sich in multiplen Hauttumoren. Insgesamt wurden 5 Kuren mit Endoxan intravenös vorgenommen. Die ersten drei mit 1600mg, 2100mg und 2200mg führten zu weitgehender Erscheinungsfreiheit des Krankheitsbildes, die jedoch jeweils nur so lange bestehen blieb, als die unmittelbare Wirkung des Präparates noch nicht abgeklungen war. Eine Endoxan-Behandlung mit peroralen Gaben zwischen der 3. und 4. intravenösen Kur führte zu Leukocytenabfall auf 1800 und Nausea. Bei der 4. intravenösen Kur mit Endoxan (1700mg) konnten die Tumoren nicht mehr beeinflusst werden. Zudem kam es zu schweren Unverträglichkeitszeichen (Nausea, Vomitus, Leukocytenabfall auf 1400). Die 5. intravenöse Kur musste wegen des schlechten Allgemeinzustandes der Patientin abgebrochen werden. Sie erlag in der Folgezeit ihrem Leiden.

Vorstehend wird somit über die Erfahrungen von 30 Endoxan-Behandlungen berichtet. 24 davon sind intern (meist intravenös, einige peroral oder intramusculär) durchgeführt worden, 6 lokal durch Salbe oder Pinselungen. Wegen Überempfindlichkeit oder schlechten Allgemeinzustandes mussten 6 Kuren abgebrochen werden. In einem dieser Fälle kam es zum Leukocytensturz auf Werte um 100. Sie blieben bei sofort eingeleiteten therapeutischen Massnahmen (Frischbluttransfusion, Steroidstoss) für 3 Tage bestehen. Im allgemeinen sanken jedoch unter der Endoxan-Behandlung die Leukocytenzahlen nicht auf bedrohliche Werte ab. Alopezie war bei 2 Patienten zu beobachten. Das Präparat wurde peroral schlechter vertragen als intravenös. Die im einzelnen erzielten Be-

Tabelle 6 : Behandlungsergebnisse mit Endoxan bei Erkrankungen mit Befall des RHS der Haut nach Befunden der Universitäts-Hautklinik Frankfurt/Main

Erläuterungen :

- ++ = für mindestens 2 Monate wesentlich gebessert
 + = beeinflusst, aber nicht wesentlich oder von Dauer gebessert
 - = nicht gebessert
 (x) = Kur (meist wegen Leukocytenabfalls oder schlechten Allgemeinzustands) vorzeitig abgebrochen

Diagnose	Fall	Erfolg interner Kuren			Erfolg lokaler Kuren		
		++	+	-	++	+	-
Mykosis fungoides im Initialstadium ? BROCQsche Krankheit ?	(1)	x					
Mykosis fungoides im Stadium infiltrativum	(2) Kur 1						x
	(3) Kur 2					x	
	(4)	nicht vertragen			(x)		
		nicht vertragen			nicht vertragen		
Mykosis fungoides im Tumorstadium	(5)			x			
	(6)		x			x	
	(7) Kur 1			x			
	Kur 2			x			
Reticulosarkomatose unter dem klinischen Bild einer Mykosis fungoides	(8) Kur 1		x				
	Kur 2		x				
	Kur 3		x				
	Kur 4		x				
	(9)			x			
	(10) Kur 1	x					
	Kur 2	x					
	Kur 3	x					
	Kur 4			x			
	Kur 5						x
Reticulosarkomatose	(11)	x					
	(12)	x					
	(13)		(x)				
	(14) Kur 1		x				
	Kur 2		x				
	Kur 3		x				
	Kur 4			(x)			
	Kur 5			(x)			

handlungsergebnisse sind in Tabelle 6 aufgeschlüsselt. Überzeugende günstige Wirkungen bei der Mykosis fungoides konnten demnach nicht erzielt werden. Zeitweilige wesentliche Besserungen wurden bei Reticulosarkomatosen (die teilweise unter dem klinischen Bild einer Mykosis fungoides verliefen) bewirkt. Häufig hielt bei diesen Kranken die durch Endoxan herbeigeführte Besserung nur so lange an, als die Therapie durchgeführt wurde. In den terminalen Stadien des Leidens scheinen die Möglichkeiten einer Endoxan-Therapie jedoch beschränkt zu sein.

Zusammenfassung

1. Wahrscheinlich kommt dem reticulo-histiocytären System (RHS) ein einheitliches anatomisch-pathologisches Substrat zu. Er erscheint darum möglich, dass eine Zelle aufgrund ihrer Zugehörigkeit zu diesem System erkranken kann.
2. Eine Einteilung der Erkrankungen mit Befall des RHS der Haut kann bisher anhand pathogenetischer Kriterien nicht in befriedigender Weise vorgenommen werden. Insbesondere gibt es für die Differenzierung von reaktiven und primären Veränderungen kein sicheres Unterscheidungsmerkmal. Diagnosen müssen sich daher in erster Linie am klinischen Erscheinungsbild orientieren. Ob die Mykosis fungoides ein eigenes Krankheitsbild darstellt oder mit der Reticulosarkomatosis cutis identisch ist, kann bisher nicht entschieden werden.
3. Cytostatica unterbinden Mitosen oder führen zum Untergang der aus einer Zellteilung hervorgegangenen Teilungsgebilde. Wegen ihrer allgemeinen Toxizität sollten sie nur mit Zurückhaltung angewandt werden.
4. Umfangreichere Angaben in der Literatur über die Anwendung von Cytostatica bei Erkrankungen mit Befall des RHS der Haut finden sich nur beim Krankheitsbild der Mykosis fungoides. Demnach gibt es bisher kein cytostatisches Präparat, mit dem bei dieser Krankheit eine Heilung herbeigeführt worden wäre. Aussicht auf eine zeitweilige Besserung ist bei den wirksameren der bekannten Mittel etwa in 50 % der Fälle gegeben. Berichte über Therapieerfolge mit Cytostatica bei anderen Erkrankungen mit Befall des RHS der Haut sind spärlich. Heilungen konnten auch hier nicht beschrieben werden.
5. Bei 14 referierten Fällen aus der Universitäts-Hautklinik Frankfurt/Main lagen Erkrankungen mit Befall des RHS der Haut vor. 6 (7 %) litten an Mykosis fungoides. 7 zeigten einen Befall mit Reticulosarkomatose, die bei 3 unter dem klinischen Bild einer Mykosis fungoides verlief. Eine cytostatische Behandlung erfolgte mit dem hexazyklischen N-Lost-Phosphamidester "Endoxan" der ASTA-Werke AG.
6. Von 30 ausgewerteten Kuren mussten 6 wegen Unverträglichkeit oder unerwünschter Nebenwirkungen (z.B. Leukocytenabfall) abgebrochen werden. Zu Alopezie kam es bei 2 von 14 Patienten. Die Verträglichkeit des Präparates ist individuell verschieden. Fall 3 zeigte nach 300mg intravenösen schwersten Störungen der Leukopoese sowie fast totale Alopezie. Fall 8 erhielt dagegen insgesamt 20500mg, ohne dass ernstliche Nebenwirkungen aufgetreten wären.
7. Bei Mykosis fungoides im Stadium infiltrativum (3 Fälle) konnte durch lokale Anwendung von Endoxan keine wesentliche Besserung erzielt werden. Die Behandlung von 3 Fällen im Stadium der Tumoren mit intravenösen Gaben des Präparates war ebenfalls ohne wesentlichen Effekt.
8. Bei Reticulosarkomatose zeigte sich in 13 von 18 meist intravenös, z.T. auch peroral und intramusculär durchgeführten Kuren eine Besserung unter der Behandlung. 5 dieser Kuren hatten nicht sogleich nach Absetzen des Präparates ein Rezidiv zur Folge. Diese Erfahrungen sprechen dafür, dass bei der Reticulosarkomatose eine Dauertherapie mit Endoxan versucht werden kann, sofern im Einzelfall eine entsprechende Verträglichkeit gegeben ist.

Schrifttum

- ABELE, D.C.u.R.L.DOBSON : The treatment of mykosis fungoides with a new agent, cyclophosphamide (Cytoxan).- Arch.Dermat.82:725-731 (1960).
- AHLSTRÖM, C.G.: Gleichzeitiges Vorkommen eines Retikelzellsarkoms und einer lymphatischen Leukämie.- Virchow's Arch.301:49-61(1938).
- AHLSTRÖM, C.G.: Vom Retikelzellsarkom zur Retikulose.- Beitr.path. Anat.106:54-77(1942).
- AHLSTRÖM, C.G.: Zur Kenntnis der extralymphoglandulären Reticulumzellensarkome und ihrer Differentialdiagnostik.- Beitr.path.Anat.108:169-221(1943).
- AKIBA, R.: Über Wucherung der Reticulo-Endothelien in Milz und Lymphknoten und ihre Beziehungen zu den leukämischen Erkrankungen.- Virchow's Arch.260:262-270(1926).
- AMBO, H.: Ein Retothelsarkom der Schilddrüse.- Zbl.Allg.Path.67:225-227(1937).
- ANDERS, C.J.u.N.H.KEMP : Cyclophosphamide in treatment of disseminated malignant disease.- Brit.med.J.1961:1516-1523.
- APITZ, K.: Über eine leukämische Lymphoreticulose. (Kombination lymphatischer Leukämie und leukämischer Reticulose).- Virchow's Arch.304:65-78(1939).
- ARNOLD, H.u.F.BOURSEAU : Synthèse und Abbau zytostatisch wirksamer zyklischer N-Phosphamidester des Bis-(β -chloräthyl)-amins.- Angew. Chem.70:539-544(1958).
- ASCHOFF, L.: Über die Lipoidinfiltration in den KUPFFERSchen Sternzellen und in den Reticulumzellen der Milz, und deren Beziehungen zu den Xanthelasmaen.- Ber.Naturf.Ges.Freiburg/Breg.20:LXV-LXVII(1913a).
- ASCHOFF, L.: Ein Beitrag zur Lehre von den Makrophagen auf Grund von Untersuchungen des Herrn Dr.KIYONO.- Verh.dtsch.path.Ges.16,Tgg., S.107(1913b).
- ASCHOFF, L.: Das reticulo-endotheliale System.- Erg.Inn.Med.Kinderhkd.26:1-118(1924).
- ASTA-Werke AG.(Herausgeber) : Aus der Literatur über Endoxan (B 518 ASTA). Stand : 1.7.1960.
- AUST, I.: Über die sogenannte Mykosis-Zelle der Mykosis fungoides.- Inaug.Diss.Würzburg 1953.
- BACCAREDDA, A.: Reticulohistiocytosis cutanea hyperplastica benigna cum melanoderma. Beitrag zum Studium der peripheren Reticulohistiocytosen.- Arch.f.Dermat.179:209-256(1939).
- BARTH, M.: Über Riesenzellbildung bei Leukämie. ("Leukämische Endotheliose").- Virchow's Arch.256:693-704(1925).
- BENECKE, E.: Über Reticulosarkomatose (Reticuloendotheliose sarkomatöser Art).- Virchow's Arch.286:693-701(1932).
- BENECKE, E.: Über Resorption und Speicherung im fetalen Organismus (Untersuchung an Hand der Vitalfärbung).- Beitr.path.Anat.100:515-559(1938).
- BERGSAGEL, D.E.u.W.C.LEVIN : Cancer Chemother.Rep.8:120(1960), zit.nach DICK u.PHILLIPS (1961).
- BJERRE-HANSEN, P.u.J.BICHEL : La terapeutica por la trietilenmelamina de la enfermedad de Hodgkin y otras afecciones malignas.- Pol.clin.internac.1:520-523(1951). Ref.: Zbl.Haut-u.Geschlkrkht.83:47(1953).
- BLOCK, M.u.J.C.MURPHY : Effect of nitrogen mustard in mycosis fungoides.- Arch.Path.46:519-529(1948).
- BÖHMER, E.u.H.J.HEITE : Über die Krankheitsdauer der Mykosis fungoides.- Arch.f.Dermat.196:1-21(1953).
- BOLLAG, W.: Cytostatica in der Schwangerschaft.- Schweiz.med.Wschr.84:393-395(1954).

- BROCK, N.: Zur pharmakologischen Charakterisierung zyklischer N-Iost-Phosphamidester als Krebs-Chemotherapeutica.- *Arzneim.Forschg.* 8:1-9(1958).
- BRÖCK, N.u.H.J.HOHRST : Zur Frage der Knochenmarksschädigung durch kanzerotoxische Substanzen.- *Klin.Wschr.* 38:69-71(1960).
- BURCKHARD-ZELLWEGER, V.E.: Zur Kenntnis der Hautreticulosen.- *Dermatologica* 109:370-391(1954).
- BURKERT, H.: Chemotherapie maligner Tumoren.- *Ärztl.Sammelblätter* 49:118-127(1960).
- BUTENANDT, A.u.H.DANNENBERG : Die Biochemie der Geschwülste. In : *Handbuch der allgemeinen Pathologie*. Hgg.von F.BÜCHNER, E.LETTERER u. F.ROULET.- Berlin-Göttingen-Heidelberg(Springer) 1956, Bd.6/III, S.106-241.
- CAZAL, P.: Aspects cliniques et hématologiques de la réticulose maligne.- *Acta haemat.* 7:65-85(1952).
- COTTINI, G.B.u.S.D.RANDAZZO : Emploi de la démécolcine en dermatologie.- *Dermatologica* 110:426-438(1955).
- CREUTZFELD, H.G.: Histologische Besonderheiten und funktionelle und pathologische Veränderungen der nervösen Zentralorgane. In : *Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie*, Bd.9, S.461-514, Berlin (Springer) 1929.
- DEGOS, R.: Urticaria pigmentosa y otros tipos de mastocitosis.- *Atlas dermosifiligr.* 46:759-785(1955).
- DEGOS, R.: Les mastocytoses.- 9.Congr.Assoc.des Dermat.et Syphiligr.de Langue Franç. 1956, S.33-53. Ref.: *Zbl.Haut-u.Geschlkrkht.* 98:217(1957).
- DEGOS, R., E.LORTAT-JACOB, J.MALLARME u.R.SAUVAN : Réticulose à mastocytes.- *Bull.Soc.franc.Dermat.Syph.* 58:435-440(1951).
- DICK, D.A.L.u.A.F.PHILLIPS : Clinical experience with cyclophosphamide in malignant disease.- *Canad.Med.Ass.J.* 85:974-986(1961).
- FEUERSTEIN : Mykosis fungoides (infiltrat Stadium) mit Endoxan behandelt.- *Zs.Haut- u.Geschlkrkht.* 30:61(1961).
- FRESEN, O.: Die retothelialen Hämoblastosen.- *Virchow's Arch.* 323:312-350(1953).
- FRESEN, O.: Die Pathomorphologie des retothelialen Systems.- *Verh.dtsch.Ges.f.Path.*, 37.Tgg.1953. Stuttgart (G.Fischer) 1954, S.26-85.
- FRESEN, O.: Bemerkungen zur Nosologie der Mykosis fungoides.- *Hautarzt* 6:111-115(1955).
- FRESEN, O.: Das retotheliale System; seine physiologische Bedeutung, morphologische Bestimmung und Stellung in der Hämatologie. In : *Handbuch der gesamten Hämatologie*, hgg.v.L.HEILMEYER u.A.HITTMAYR. München-Berlin-Wien(Urban u.Schwarzenberg) 1957, Bd.I/1, S.489-544.
- FRESEN, O.: The concept and importance of the reticulo-endothelial system considered from the morphological aspect. In : *Reticuloendothelial structure and function*. Hgg.v.J.H.HELLER, New York (Ronland Press Comp.) 1960, S.3-21.
- FRIEDLAND, R.u.C.STRITZLER : Mykosis fungoides resisting treatment with both nitrogen mustard and anti-reticular cytotoxic serum.- *J.Invest.Dermat.* 10:227-228(1948).
- FRIMMER, M.: Neue Wege zur Funktionsprüfung des reticulo-endothelialen Systems.- *Ärztl.Wschr.* 9:57-61(1954).
- FUNK, C.F.u.F.KRÖBER : Therapeutische Beeinflussung von Systemerkrankungen : Leukämische Lymphadenose, Lymphogranulomatose, Mykosis fungoides, sogenannte Reticulosarkomate durch Actinomycin C.- *Arch.f.klin.exper.Dermat.* 206:666-674(1957)
- GALL, E.A.: The cytological identity and interrelation of mesenchymal cells of lymphoid tissue.- *Ann.New York Acad.Sci.* 73:120-130(1958).
- GANDOLA, M.: Primo tentativo di cura della micosi fungoide con il cloridrato di diololo-etil-metilamina (nitrogen mustard).- *Minerva med.* 40:155-160(1949).

- GANS, O. u. G. K. STEIGLEDER : Skin diseases with malignant growth of juvenile connective tissue cells.- Excerpta med. XIII, 10: 139-141 (1956).
- GANS, O. u. G. K. STEIGLEDER : Histologie der Hautkrankheiten. Bd. II.- Berlin-Göttingen-Heidelberg (Springer) 1957.
- GERTLER, W.: Reticulosarkomatöse Umwandlung tumorartiger Lymphocytoeme.- Dermat. Wschr. 132: 1035-1042 (1955).
- GOLDBERG, L. C. u. L. M. MASON : Treatment of cutaneous blastomas and other diseases with nitrogen mustard.- Arch. Dermat. 60: 181-189 (1949).
- GOLDMANN, L.: J. Amer. Med. Ass. 135: 1127-1128 (1947).
- GOLDSCHMID, E. u. S. ISAAC : Endothelhyperplasie als Systemerkrankung des haematopoetischen Apparates (zugleich ein Beitrag zur Kenntnis der Splenomegalie).- Dtsch. Arch. klin. Med. 138: 291-308 (1922).
- GOTTRON, H. A.: Sogenannte Reticulosarkomatose der Haut.- Hautarzt 2: 42 (1951).
- GOTTRON, H. A.: Sarkom der Haut.- Hautarzt 4: 1-11, 49-56 (1953).
- GOTTRON, H. A.: Reticulosen der Haut. In : Dermatologie u. Venerologie, hgg. v. H. A. GOTTRON u. W. SCHÖNFELD, Bd. IV.- Stuttgart (Thieme) 1960, S. 501-590.
- GRAUL, E. H. u. H. J. HEITE : Über die Stickstoff-Lost-Behandlung der Mykosis fungoides.- Dermat. Wschr. 122: 1071-1076; 1095-1103 (1950).
- GREITHER, A. u. H. TRITSCH : Die Geschwülste der Haut. Ihr klinisches und feingewebliches Bild, ihre Erkennung und Behandlung.- Stuttgart (Thieme) 1959.
- GRIEDER, H. R.: Über die Beziehungen zwischen Reticulose und Retothel-sarkom.- Virchow's Arch. 328: 442-468 (1956).
- GRIFFIN, A. C., E. I. BRANDT u. E. L. TATUM : Induction of tumors with nitrogen mustard.- Canc. Res. 11: 253 (1951).
- GROSS, R. u. G. WULF : Klinische und experimentelle Erfahrungen mit zyklischen und nichtzyklischen Phosphamidestern des N-Lost in der Chemotherapie von Tumoren.- Sonderbde. Strahlentherap. 41: 361-367 (1959).
- HAAS, E.: Chemotherapeutische Rezidivprophylaxe bei Malignom-Operationen im HNO-Bereich.- Zs. Laryng. Rhin. Otol. 39: 22-29 (1960).
- HAAS, E.: Erfahrungen mit Endoxan bei chirurgisch und radiologisch incurablen Tumoren.- Arzneim. Forsch. 11: 222-226 (1961).
- HASSELMANN, C. M.: Zs. Haut- u. Geschlkrkht. 7: 422 (1949).
- HAUROWITZ, F. u. F. BREINL : Quantitative Untersuchung der Verteilung eines arsenhaltigen Antigens im Organismus.- Hoppe-Seyler's Zs. phys. Chem. 205: 259-270 (1932).
- HAUROWITZ, F. u. F. KRAUS : Die Verteilung chemisch markierter Antigene im Organismus normaler und sensibilisierter Tiere.- Hoppe-Seyler's Zs. phys. Chem. 239: 76-82 (1936).
- HEILMEYER, L. u. H. BEGEMANN : Blut und Blutkrankheiten. In : Handbuch der Inneren Medizin, hgg. v. G. v. BERGMANN, W. FREY u. H. SCHWIEGK. Bd. II. Berlin-Göttingen-Heidelberg (Springer) 1951.
- HELLER, J. H. (Herausgeber) : Reticuloendothelial structure and function.- New York (Roland Press Comp.) 1960.
- HENDRY, J. A., R. F. HOMER, P. L. ROSE u. A. L. WALPOLE : Cytotoxic agents : Bis-oxides and related compounds.- Brit. J. Pharm. 6: 235-255 (1951).
- HENSTELL, H. H. u. J. N. TOBER : Treatment of mycosis fungoides with nitrogen mustard.- J. Invest. Dermat. 8: 183-187 (1947).
- HENSTELL, H. H., J. N. TOBER u. B. A. NEWMAN : The influence of nitrogen mustard on mycosis fungoides. Observations relating its effect to the reticulo-endothelial system.- Blood 2: 564-577 (1947).
- HERGER : Diskussionsbemerkung Frankfurter Dermatologische Gesellschaft Sitzg. 13.5.1953 in Mainz.- Dermat. Wschr. 128: 960 (1953).
- HERRATH, E. v.: Die Morphologie des retothelialen Systems.- Verh. dtsch. Ges. Path., 37. Tgg., 1953. Stuttgart (G. Fischer) 1954, S. 13-25.
- HERRATH, E. v. u. N. DETTMER : Elektronenmikroskopische Untersuchungen an Gitterfasern.- Zs. wiss. Mikrosk. 60: 282-289 (1951).

- HERXHEIMER, K. u. H. MARTIN : Mykosis fungoides. In : Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, hgg.v. J. JADASSOHN. Bd. VIII/1.- Berlin (Springer) 1929, S. 174-270.
- HERZOG, F.: Über Beziehungen zwischen Dilatation, Durchlässigkeit und Phagocytose an den Capillaren der Froschzunge.- Virchow's Arch. 256:1-8(1925).
- HERZOG, F.: Weitere Untersuchungen über die phagocytären Funktionen der Gefäßendothelien.- Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 112:39-55(1926).
- HOMMA, G.: Über Gitterfasern in normaler menschlicher Haut.- Wier. klin. Wschr. 35:149-150(1922).
- HOMUTH : Diskussionsbemerkung Tgg. Med. Kongr. Nov. 1949 in Berlin.- Zs. ges. Inn. Med. 5:548-549(1950).
- HORSTMANN, E.: Die Haut. In : Handbuch d. mikrosk. Anat. d. Menschen, hgg. v. W. BARGMANN. Bd. III/3. Berlin-Göttingen-Heidelberg (Springer) 1957.
- HØST, H., B. MOLIN u. R. NISSEN-MEYER : Cyklofosamid.- Nordisk Med. 66:1281-1283(1961).
- HØST, H. u. R. NISSEN-MEYER : Kliniske erfaringer med cyklofosamid.- Nordisk Med. 66:1291-1295(1961).
- HUECK, W.: Über das Mesenchym.- Beitr. path. Anat. 66:330-376(1920).
- JADASSOHN, W.: Mycosis fungoides traité à l'Uréthane.- Dermatologica 96:274(1948).
- JANCSÓ, N.: Pharmakologische Beeinflussung des Reticuloendothels, zugleich ein Beitrag zu den Beziehungen zwischen Blutgerinnung und Speicherung.- Klin. Wschr. 10:537-540(1931).
- JANCSÓ, N. u. A. JANCSÓ-GÁBOR : Speicherung arteigener und artfremder Proteine in den Zellen des Reticuloendothels.- Experientia 8:465-457(1952).
- JANSEN, L. H.: Reticulosen (Granulomatosen) noch ungeklärter Natur.- Dermatologica 109:46-64(1954).
- JOHNE, H. O.: Misserfolg mit Stickstoff-Lost und Äthyl-Urethan bei Mykosis fungoides.- Zs. Haut-u. Geschlkrkht. 3:88-103(1950).
- KALKOFF, K. W.: Über eine primäre, isolierte Reticulumzeilsarkomatose der Haut.- Zs. Haut-u. Geschlkrkht. 14:3-8(1953a).
- KALKOFF, K. W.: Diskussionsbemerkung Frankfurter Dermatolog. Ges., Sitzg. 13. 5. 1953 in Mainz.- Derm. Wschr. 128:960(1953b).
- KALKOFF, K. W.: Reticulumsarkomatose mit unilokulärer Hautbeteiligung.- Hautarzt 6:104-108(1955).
- KENNEDY, B. J., I. T. NATHANSON u. C. A. JOSEPH : Ethyl carbamate (urethane) in the treatment of mycosis fungoides.- Cancer 3:66-73(1950).
- KETTLER, L.: Formen und Bedingungen der Speicherungen im reticuloendothelialen System.- Zs. ges. Inn. Med. 5:531-539(1950).
- KIERLAND, R. R., C. H. WATKINS u. S. C. SHULLER-BERGER : The use of nitrogen mustard in the treatment of mycosis fungoides.- J. Invest. Dermat. 9:195-201(1947).
- KIYONO, K.: Die vitale Karminspeicherung.- Jena (J. Fischer) 1914.
- KIYONO, K., S. SUGIYAMA u. S. AMANO : Die Lehre von der Vitalfärbung.- Kyoto/Japan (Isseido) 1938.
- KIÜKEN, N. u. U. PREU : Zur Histomorphologie einer Reticulose mit besonderer Beteiligung der Haut.- Beitr. path. Anat. 112:470-480(1953).
- KNOLL, W.: Gewebskulturen von Organen menschlicher Embryonen (Leber und Plazenta).- Schweiz. med. Wschr. 75:760-762(1945).
- KNOTH, W.: Diskussionsbemerkung Wiss. Jahressitzung Oesterr. Dermat. Ges. u. 23. Tag. Dtsch. Dermat. Ges. in Wien.- Arch. klin. exper. Dermat. 206:803(1957).
- KNOTH, W.: Klinische und histopathologische Probleme bei der Reticulo-sarcomatosis cutis.- Verh. Dtsch. Ges. Path., 41. Tag. 1957.- Stuttgart (G. Fischer) 1958a, S. 403-408.
- KNOTH, W.: Reticulosarkomatose auf dem Boden von Akrodermatitis chronica atrophicans und Serumweisensuntersuchungen bei blastomatösen reticulohistiocytären Erkrankungen der Haut.- Hautarzt 9:456-460(1958b).

- KOCH, F.: Über Äthyl-Urethanbehandlung der Mykosis fungoides.- Dermat. Wschr. 119:713-715(1947/48).
- KORST, D.R.C.soc.: Cancer Chemother.Rep.7:1(1960), zit.nach DICK u. PHILLIPS (1961).
- KRAMER u.LITTLE (1952) : Zitiert nach HORSTMANN (1957).
- KREBS, J.u.E.LANDES : Cytostatische Therapie von Hautkrankheiten.- Hautarzt 14(1963)(im Druck).
- KROEFELI, P.: Umschriebenes Reticulom.- Dermatologica 111:241-242 (1955).
- KÜHBÖCK, J., E.E.REIMER u.T.STOIBER : Die Behandlung maligner Hämoblastosen und Neoplasmen mit Endoxan.- Arzneim.Forsch.11:196-199(1961).
- LANDAU, M.: Zur Physiologie des Cholesterinstoffwechsels.- Ber.Naturf. Ges.Freiburg/Brag.20: LXIX-LXXIV(1913).
- LANGER, E.: Diskussionsbemerkung 21.Tgg.Dtsch.Dermat.Ges.Heidelberg.- Zbl.Haut-u.Geschlkrkht.74:50(1949).
- LEIDEL, H.J.: Zur Behandlung der Mykosis fungoides mit zytostatischen Stoffen.- Dermat.Wschr.121:169-177(1950).
- LEINBROCK, A.: Reticulosen der Haut.- Akt.Probl.Dermat.1:382-411(1959).
- LENNERT, K.: Lymphknoten. Diagnostik in Schnitt und Ausstrich. In : Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, hgg. v.E.UEHLINGER. Bd.I/3/A.- Berlin-Göttingen-Heidelberg (Springer) 1961.
- LENNERT, K.u.H.ELSCHNER : Zur Kenntnis der lipomelanotischen Reticulo-(cyto)se.- Frankf.Zs.Path.65:559-577(1954).
- LENNERT, K.u.W.REMMLE : Karyometrische Untersuchungen an Lymphknoten-zellen des Menschen. I.Mittlg.: Germinoblasten, Lymphoblasten und Lymphocyten.- Acta haemat.19:99-113(1958a).
- LENNERT, K.u.W.REMMLE : Karyometrische Untersuchungen an Lymphknoten-zellen des Menschen. II.Mittlg.: Reticulum- und Endothelzellen.- Acta haemat.20:301-317(1958b).
- LETTERRER, E.: Aleukämische Reticulose. (Ein Beitrag zu den proliferativen Erkrankungen des Reticuloendothelapparates).- Frankf.Z.Path.33:377-394(1924).
- LINDNER, H.u.R.MEYER : Zum Problem der Reticulosarkomatosen.- Arch.klin.exper.Dermat.203:409-432(1956).
- LÖBLICH, H.J.u.G.WAGNER : Das pigmentierte Lymphogranulom mit generalisierenden Hauterscheinungen. II.Mittlg.- Arch.f.Dermat.196:33-64 (1953).
- LÜCHE, H.: Diskussionsbemerkung 21.Tgg.Dtsch.Dermat.Ges.Heidelberg.- Zbl.Haut-u.Geschlkrkht.74:50(1949).
- LOESCH, J.: Systematische reticulo-endotheliale Hyperplasie mit tumor-ähnlichen Bildungen von chronischer lymphatischer Leukämie.- Frankf.Zs.Path.44:351-359(1933).
- LUBARSCHE, O.: Über Phagocytose und Phagocyten.- Klin.Wschr.4:1248-1250 (1925).
- LÜBBERS, P.: Leukämische polyblastische Retotheliose.- Virchow's Arch.303:21-46(1939).
- LÜHRS, W.: Die Chemotherapie des malignen Wachstums.- Dtsch.Gesundheitswesen 7:1010-1019(1952).
- MARSHALL, A.H.E.: Observations on the pulmonary macrophage system.- J.Path.Bact.58:729-738(1946).
- MARSHALL, A.H.E.: A method for the demonstration of reticuloendothelial cells in paraffin sections.- J.Path.Bact.60:515-517(1948).
- MARSHALL, A.H.E.: The reticular tissue and the "reticuloendothelial system".- J.Path.Bact.65:29-48(1953).
- MATRAS, A.: Ein Beitrag zur Mykosis fungoides mit maligner Geschwulstbildung.- Hautarzt 4:113-118(1953).
- MAXIMOW, A.: Bindegewebe und blutbildende Gewebe. In : Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, hgg.v.W.v.NÜLLENDORFF, Bd. II/1.- Berlin (Springer) 1927, S.232-583.

- MAXIMOW, A. u. W. BLOOM : A textbook of histology.- Philadelphia u. London (Saunders) 51949.
- MOLIN, B.: Vorläufige Erfahrungen mit Cyclophosphamid bei der Behandlung fortgeschrittener Carcinome.- *Arzneim.Forsch.* 11:210-217(1961).
- MURPHY, J. C. u. R. MONTGOMERY : Psoriasis and mycosis fungoides occurring in the same patient, both conditions proved histologically.- *J. Invest.Dermat.* 11:245-252(1948).
- MUSGER, A.: Zur Kenntnis der Reticulohistiocytosen der Haut.- *Hautarzt* 5:56-62(1954).
- MUSGER, A.: Zum Problem der Übergangsformen zwischen Reticulose und Retothelsarkom.- *Hautarzt* 9:355-360(1958).
- MUSGER, A.: Mykosis fungoides. In: *Dermatologie und Venerologie*, hgg. v. H. A. GOTTRON u. W. SCHÖNFELD, Bd. III/2.- Stuttgart (Thieme) 1959, S. 1246-1265.
- NAEGELI, O.: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Lehrbuch der klinischen Hämatologie.- Berlin (Springer) 51931.
- NATHAN, S.: Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Plasmazellen und Gitterfasernetz.- *Ärztl. Wschr.* 12:354-356(1957).
- NEGWER, M.: Organisch-chemische Arzneimittel und ihre Symonyma.- Berlin (Akademie) 1959.
- NETTLESHIP, P. A., P. S. HENSHAW u. H. L. MEYER : Induction of pulmonary tumors in mice with ethylcarbamate (urethan).- *J. Nat. Canc. Inst.* 4:309(1943).
- NEUHOLD, R. u. S. WOLFRAM : Über Reticulohistiocytosen der Haut.- *Beitr. path. Anat.* 112:137-149(1952).
- OBERLING, C.: Les réticulosarcomes et les réticulo-endothéliosarcomes de la moelle osseuse (sarcomes d'EWING).- *Bull. Assoc. franç. etude du Cancer* 17:259-296(1928).
- OELLER, H.: Über die Bedeutung der Zellfunktion bei Immunitätsvorgängen.- *Dtsch. med. Wschr.* 49:1287-1291(1923).
- OLIVEIRA, G. DE : Über die Stellung der Retothelsarkome im System der Lymphdrüsengeschwülste.- *Virchow's Arch.* 298:464-514(1937).
- OSBORNE, D. E., J. W. JORDON, F. C. HOAK u. F. J. PSCHIERER : Nitrogen mustard therapy in cutaneous blastomatous disease.- *J. Amer. Med. Ass.* 135:1123-1128(1947).
- PARACHARALAMPOUS, N. X.: Befunde am retothelialen System der Ratte nach kurzfristigen Versuchen mit intraperitonealen Injektionen mit Trypanblau.- *Beitr. path. Anat.* 114:285-295(1954).
- PHILPOTT, O. S., A. R. WOODBURN u. G. A. WALDRIF : Nitrogen mustard in treatment of mycosis fungoides.- *J. Amer. Med. Ass.* 135:631-633(1947).
- POLEMANN, G.: Zur Chemotherapie maligner Erkrankungen mit 2,4,6-Triäthylenimino-s-triazin.- *Arch. f. Dermat.* 194:353-365(1952).
- POST, C. F. u. C. S. LINCOLN : Mycosis fungoides. Report of two unusual cases with autopsy findings.- *J. Invest. Dermat.* 10:135-153(1948).
- RANVIER, L.: Morphologie et développement des vaisseaux lymphatiques chez les mammifères.- *Arch. d'anat. microsc.* 1:67-81(1897).
- RECKLINGHAUSEN, F. v.: Über Eiter und Bindegewebskörperchen.- *Virchow's Arch.* 28:157-197(1863).
- REEVE, T. S.: Treatment of malignant disease with an alkylating agent : Review of 100 cases treated with "Endoxan".- *Med. J. Australia* 48/I: 686-689(1961).
- REHAK, A.: Die Wirkung von Urethan in einem Falle von Mykosis fungoides.- *Dermatologica* 98:163-173(1949).
- RIBBERT, H.: Die Ausscheidung intravenös injizierten gelösten Karmins in den Geweben.- *Zs. allg. Path.* 4:201-214(1904).
- ROBB-SMITH (1952) : Zitiert nach HORSTMANN (1957).
- ROE, F. J. C.: Tumor initiating in mouse skin by certain esters of methanesulfonic acid.- *Canc. Res.* 17:64-70(1957).

- ROE, F.J.C.u.M.H.SALAMAN : A quantitative study of the power and persistence of the tumour-initiating effect of ethylcarbamate (urethane) on mouse skin.- Brit.J.Canc.8:666-676(1954).
- ROE, F.J.C.u.M.H.SALAMAN : Further studies on incomplete carcinogenesis : Triethylene melamine (T.E.M.), 1,2-benzanthracene and β -propiolactone, as initiators of skin tumour formation in the mouse.- Brit.J.Canc.9:177-203(1955).
- RÜSSEL, R.: Das Retothelsarkom der Lymphdrüsen. Seine Formen und Verwandtschaften.- Beitr.path.Anat.103:385-415(1939).
- ROHR, K.: Das reticulohistiocytaire System und seine Erkrankungen vom klinischen Standpunkt.- Verh.dtsch.Ges.Path., 37.Tgg.1953, Stuttgart (G.Fischer) 1954, S.127-139.
- ROHR, K.: Das menschliche Knochenmark.- Stuttgart (Thieme) ³1960.
- ROTTER, W.u.W.BÜNGELER : Blut und blutbildende Organe. In : E.KAUFMANN u.M.STÄMMLER : Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. Bd.I/1.- Berlin (de Gruyter) ¹¹⁺¹²1955, S.414-834.
- ROULET, F.: Das primäre Retothelsarkom der Lymphknoten.- Virchow's Arch.277:15-47(1930).
- ROULET, F.: Weitere Beiträge zur Kenntnis des Retothelsarkoms der Lymphknoten und anderer lymphoide Organe.- Virchow's Arch.286:702-732(1932).
- ROULET, F.: Die ausgesprochen blastomatoösen Reticulosen.- Verh.dtsch.Ges.Path., 37.Tgg., Stuttgart (G.Fischer) 1954, S.105-127.
- SACHS, F.u.F.WOHLWILL : Systemerkrankung des reticulo-endothelialen Apparates und Lymphogranulomatose.- Virchow's Arch.264:640-668(1927).
- SALAMAN, M.H.u.F.J.C.ROE : Incomplete carcinogenesis : Ethyl carbamate (urethane) as an initiator of skin tumour formation in mouse.- Brit.J.Canc.7:472-481(1953).
- SALAMAN, M.H.u.F.J.C.ROE : Further tests for tumour-initiating activity : N,N-di-(2-chloroethyl)-p-aminophenylbutyric acid (CB 1348) as an initiator of skin tumour formation in the mouse.- Brit.J.Canc.10:363-378(1956).
- SCHÄFER, G.: Generalisierte essentielle Reticulohistiocytose.- Virchow's Arch.323:269-291(1953).
- SCHÄFER, R.: Cytostatische Behandlung von Reticulo-Endotheliosen.- Zs.Haut-u.Geschlkrkht.7:422(1949).
- SCHÄFER, R.: Kasuistische Beiträge zur N-Lost-Behandlung der Mykosis fungoides und der Lymphomatosis granulomatosa (HODGKIN).- Hautarzt 1:85-86(1950).
- SCHALLOCK : Über Reticulosen.- Dtsch.med.Wschr.75:1572(1950).
- SCHILLING, V.: Das Blutbild und seine klinische Verwertung.- Jena (G.Fischer) ¹¹⁺¹²1943.
- SCHILLING, V.: Klinik der Reticuloendotheliosen und Monocytosen.- Zs.ges.Inn.Med.5:506-520(1950).
- SCHMIDT, K.H.: Experimentelle und vergleichende Ergebnisse mit Triäthylmelamin, N,N',N"-Triäthylphosphorsäureamid und 6-Mercaptopurin.- Arzneim.Forsch.4:146-161(1954).
- SCHUERMANN, H.u.E.BINDER : Urethanbehandlung der Mykosis fungoides.- Med.Klinik 44:635(1949a).
- SCHUERMANN, H.u.E.BINDER : Zur Behandlung der Mykosis fungoides mit Urethan und Stickstofflost.- Med.Klinik 44:955-957(1949b).
- SCHULTZ, A., F.WERMBTER u.H.PUHL : Eigentümliche granulomartige Systemerkrankung des hämatopoetischen Apparates.- Virchow's Arch.252:519-549(1924).
- SIDGENTHALER, W.: Der heutige Stand der Chemotherapie maligner Tumoren.- Schweiz.med.Wschr.86:871-875;899-906(1956).
- SIPOS, K.u.G.JAKSO : Über lokale Anwendung von Stickstofflost bei einigen Hautkrankheiten.- Ref.: Zbl.Haut-u.Geschlkrkht.98:326(1957).

- STEIGLEDER, G.K.: Die Struktur der Haut als Grundlage ihrer Leistung und Erkrankung. In : Handbuch der allgemeinen Pathologie, hgg.v. F.BÜCHNER, E.LETTERER u.F.ROULET. Bd.III/2.- Berlin-Göttingen-Heidelberg (Springer) 1960, S.539-665.
- STEIGLEDER, G.K.: Allgemeine Pathologie der Haut. In : Dermatologie u. Venerologie, hgg.v.H.A.GOTTRON u.W.SCHÖNFELD. Bd.I/1.- Stuttgart (Thieme) 1961, S.253-338.
- STEIGLEDER, G.K.u.H.G.HUNTSCHA : Die Reticulosarkomatosen der Haut.- Arch.klin.exper.Dermat.205:435-464(1958).
- STEIGLEDER, G.K.u.H.G.LAUCKNER : Ungewöhnliche histologische Veränderungen bei Reticulosarkomatosen unter dem klinischen Bilde der Mykosis fungoides (Einlagerung doppelbrechender Lipide, Umwandlung des Infiltrates in Plasmazellen, Arteriitiden).- Arch.klin.exper.Dermat.209:327-339(1959).
- SWIRTSCHESKAJA, B.: Über leukämische Reticuloendotheliose.- Virchow's Arch.267:456-476(1928)
- SYKES, M.P., D.A.KARNOFSKY, F.S.PHILLIPS u.J.H.BURCHENAL : Clinical studies on triethylenephosphoramide and diethylenephosphoramide, compounds with nitrogen-mustard-like activity.- Cancer 6:142-148(1953).
- TELLER, H.: Zur Kasuistik der Reticulosarkomatosen.- Dermat.Wschr.139:153-159(1959).
- TÖRNE, H.v.: Beitrag zur Frage der Reticuloendotheliosen.- Beitr.path.Anat.100:365-381(1938).
- TÖRÖ, I.: Histologische Untersuchungen über die Beziehungen zwischen reticuloendotheliale System und Histaminwirkung.- Zs.mikr.-anat.Forschg.52:552-571(1942).
- TRITSCH, H.: Über Geschwülste und geschwulstartige Krankheiten mit Ausgang vom reticulären Bindegewebe der Haut.- Hautarzt 8:1-4;49-54(1957).
- TRITSCH, H.u.W.KIESSLING : Beitrag zu den geschwulstartigen Erkrankungen des reticulären Bindegewebes der Haut.- Arch.klin.exper.Dermat.203:83-100(1956).
- TSCHISTOWITSCH, T.u.O.BYKOWA : Reticulose als eine Systemerkrankung der blutbildenden Organe.- Virchow's Arch.267:91-105(1928).
- UEHLINGER, E.: Aleukämische Reticulose.- Beitr.path.Anat.83:719-746(1930).
- WÄTJEN, J.: Reticuloendotheliales System und Reticuloendotheliosen.- Zs.ges.Inn.Med.5:500-506(1950).
- WASSERMAN, L.R.u.M.NUSSBAUM : The chemotherapy of leukemia.- Merk, Sharp and Dohme, Seminar Report 5/5:16-22(1960).
- WEIDENREICH, F.: Studien über das Blut und die blutbildenden und -zerstörenden Organe. II.Bau und morphologische Stellung der Blutlymphdrüsen.- Arch.mikr.Anat.Entwicklungsgesch.65:1-77(1905).
- WEISS, R.S.: J.Amer.Med.Ass.135:1128(1947).
- WOLFRAM, S.: Urethanwirkung auf Hauterscheinungen bei Systemerkrankungen.- Hautarzt 1:359-366(1950).
- WOLFRAM, S.u.W.LINDEMAYR : Die Urethanbehandlung der Hautkrankheiten.- Hautarzt 3:456-459(1952).
- WURM : Lungenveränderungen bei Mykosis fungoides.- Zbl.Path.90:241-242(1953).
- ZELDENRUST, J.: Die Pathologie der Retikulosen.- Acta haemat.7:161-172(1952).
- ZINK, K.H.: Die Neubildung lymphoiden Gewebes bei der Mykosis fungoides.- Virchow's Arch.296:319-342(1936).

Für die Überlassung des Themas der vorliegenden Untersuchung sowie für seine Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit darf ich Herrn Oberarzt Priv.-Doz.Dr.ERICH LANDES auch an dieser Stelle sehr herzlich danken.

Originalien, Sonderdrucke und Fotokopien von Publikationen über Cyto-
statica haben mir die ASTA-Werke AG., Brackwede, die CIBA AG., Wehr/
Baden, die Farbenfabriken Bayer AG., Leverkusen, die Farbwerke
Hoechst AG., Frankfurt/Main-Höchst, und die Nordmark-Werke GmbH., Ham-
burg, in ausserordentlicher Grosszügigkeit zur Verfügung gestellt.
Ich möchte ihnen auch von hier aus meinen Dank aussprechen.

Lebenslauf

Am 31.12.1936 wurde ich, JOACHIM HERMANN KREBS, als viertes Kind des
Facharztes für Kinderkrankheiten Dr.med.MARTIN KREBS und seiner Ehe-
frau ANNA MARIA geb.PAYR in Dresden geboren. 1943 kam ich zur Volks-
schule. Nach dem Tode meines Vaters in Russland und mehrmaliger Aus-
bombung zog meine Familie 1945 nach Leipzig. Hier beendete ich 1951
die Grundschule und kam zur Oberschule. 1953 übersiedelte ich nach
Frankfurt/Main. Bis 1955 war ich als Laborhilfswerker im Chemothera-
peutischen Institut der Farbwerke Hoechst AG. tätig. Im Frühjahr 1957
legte ich die Nichtschüler-Reifeprüfung ab. Im Sommersemester 1957
inscribierte ich mich an der Universität Frankfurt/Main als Student
der Biologie. Im Wintersemester 1957/58 wechselte ich zur medizinischen
Fakultät über. Die ärztliche Vorprüfung legte ich im Sommerse-
mester 1959 ab. Als Famulant war ich an der chirurgischen Abteilung
des Bolnica Sušak, Rijeka, Jugoslawien, der internen Abteilung des
Kreiskrankenhauses Frankenberg/Eder und am St.Anna-Kinderspital in
Wien tätig. Die vorliegende Arbeit wurde im Wintersemester 1960/61
begonnen und im Wintersemester 1961/62 abgeschlossen. Die ärztliche
Prüfung bestand ich am 14.2.1963.

Meine akademischen Lehrer waren in den Hauptvorlesungen des vorklini-
schen Studiums CZERNY, FELIX, GIERBERG, HALBSGUTH, ORTMANN, RIED,
ROYEN, STARCK, WEZLER und WIELAND. In den klinischen Hauptvorlesungen
hörte ich AMELUNG, ARTELT, BETKE, BOENNINGHAUS, DE RUDDER, FREY,
GEISSENDÖRFER, GRÜNER, GÜNTZ, HELLER, HELLRIEGEL, HERZBERG, HOFF,
HOLTZ, JÜRGENS, KAHLAU, LANDES, LAPP, LUFF, MITTERMAIER, RADENBACH,
RAJEWSKY, v.RECKOW, SANDRITTER, SCHMITH, SCHWENZER, STRNAD, THIEL,
WEBER, WESTERMANN, WIEDEMANN, ZIMMERMANN und ZUTT.

Frankfurt/Main, am 23.2.1963

Joachim Krebs

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die der Medizinischen Fakultät Frankfurt/Main zur Promotion eingereichte Arbeit mit dem Titel "Über Erkrankungen mit Befall des reticulo-histiocytären Systems der Haut und ihre cytostatische Behandlung" in der Universitäts-Hautklinik unter Leitung von Herrn Oberarzt Priv.-Doz.Dr.med.ERICH LANDES ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel genutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Die vorliegende Arbeit wird im Auszug veröffentlicht als : KREBS, J. E. LANDES : Cytostatische Therapie von Hautkrankheiten.- Hautarzt 14(1963)(im Druck).

Frankfurt/Main, am 23.2.1963

Joachim Krebs

